



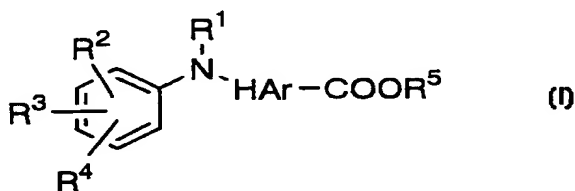
PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

| | | |
|---|--|--|
| <p>(51) 国際特許分類7 C07D 521/00, A61K 31/33, C07D 239/42, A61K 31/505, A61P 3/10</p> | <p>A1</p> | <p>(11) 国際公開番号 WO00/66595</p> <p>(43) 国際公開日 2000年11月9日(09.11.00)</p> |
| <p>(21) 国際出願番号 PCT/JP00/02726</p> <p>(22) 国際出願日 2000年4月26日(26.04.00)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平11/121592 1999年4月28日(28.04.99) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 株式会社 医薬分子設計研究所 (INSTITUTE OF MEDICINAL MOLECULAR DESIGN, INC.)[JP/JP] 〒113-0033 東京都文京区本郷5丁目24番5号 角川本郷ビル4F Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および</p> <p>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 影近弘之(KAGECHIKA, Hiroyuki)[JP/JP] 〒178-0062 東京都練馬区大泉町2-39-6 Tokyo, (JP)</p> <p>(74) 代理人 今村正純, 外(IMAMURA, Masazumi et al.) 〒104-0031 東京都中央区京橋1丁目5番5号 KRFビル5階 Tokyo, (JP)</p> | <p>(81) 指定国 AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p> | |

(54)Title: HETEROCYCLIC CARBOXYLIC ACID DERIVATIVES

(54)発明の名称 複素環カルボン酸誘導体

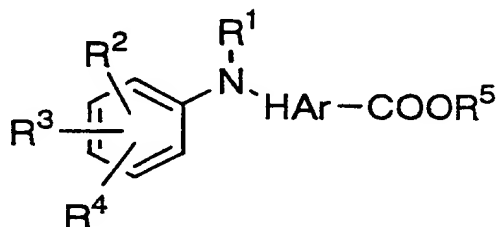


(57) Abstract

Compounds of general formula (I) or salts thereof, having an effect of regulating retinoid-like or retinoid physiologic activities: wherein R¹ is hydrogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkenyl, or acyl; R² and R³ are each hydrogen or C₁-C₆ alkyl, or R² and R³ adjacent to each other may be united to form a five- to seven-membered ring; R⁴ is hydrogen, hydroxyl, C₁-C₆ alkoxy, C₁-C₆ alkyl, or the like; HAr is a diyl group derived from a five- or six-membered aromatic heterocycle containing one to three heteroatoms; and R⁵ is hydrogen or C₁-C₆ alkyl.

(57)要約

式(I) (R^1 は水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルケニル基、又はアシル基を示し； R^2 及び R^3 は水素原子又は C_{1-6} アルキル基を示すか、あるいは隣り合う R^2 及び R^3 が一緒になって5～7員環を形成してもよく； R^4 は水素原子、ヒドロキシル基、 C_{1-6} アルコキシル基、 C_{1-6} アルキル基などを示し；HAr は1個から3個のヘテロ原子を含む5員環又は6員環のヘテロアリールジイル基を示し、 R^5 は水素原子又は C_{1-6} アルキル基を示す) で表される化合物又はその塩。該化合物又はその塩はレチノイド様の生理活性又はレチノイドの生理活性を調節する作用を有する。



PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

| | | | | | | | |
|----|--------------|----|---------|----|----------------|----|------------|
| AE | アラブ首長国連邦 | DM | ドミニカ | KZ | カザフスタン | RU | ロシア |
| AG | アンティグア・バーブーダ | DZ | アルジェリア | LC | セントルシア | SD | スーダン |
| AL | アルバニア | EE | エストニア | LI | リヒテンシュタイン | SE | スウェーデン |
| AM | アルメニア | ES | スペイン | LK | スリ・ランカ | SG | シンガポール |
| AT | オーストリア | FI | フィンランド | LR | リベリア | SI | スロヴェニア |
| AU | オーストラリア | FR | フランス | LS | レソト | SK | スロヴァキア |
| AZ | アゼルバイジャン | GA | ガボン | LT | リトアニア | SL | シエラ・レオネ |
| BA | ボスニア・ヘルツェゴビナ | GB | 英国 | LU | ルクセンブルグ | SN | セネガル |
| BB | バルバドス | GD | グレナダ | LV | ラトヴィア | SZ | スワジランド |
| BE | ベルギー | GE | グルジア | MA | モロッコ | TD | チャード |
| BF | ブルキナ・ファソ | GH | ガーナ | MC | モナコ | TG | トーゴ |
| BG | ブルガリア | GM | ガンビア | MD | モルドヴァ | TJ | タジキスタン |
| BJ | ベナン | GN | ギニア | MG | マダガスカル | TM | トルクメニスタン |
| BR | ブラジル | GR | ギリシャ | MK | マケドニア旧ユーゴスラヴィア | TR | トルコ |
| BY | ベラルーシ | GW | ギニア・ビサオ | | 共和国 | TT | トリニダード・トバゴ |
| CA | カナダ | HR | クロアチア | ML | マリ | TZ | タンザニア |
| CF | 中央アフリカ | HU | ハンガリー | MN | モンゴル | UA | ウクライナ |
| CG | コンゴ | ID | インドネシア | MR | モーリタニア | UG | ウガンダ |
| CH | スイス | IE | アイルランド | MW | マラウイ | US | 米国 |
| CI | コートジボワール | IL | イスラエル | MX | メキシコ | UZ | ウズベキスタン |
| CM | カメルーン | IN | インド | MZ | モザンビーク | VN | ヴェトナム |
| CN | 中国 | IS | アイスランド | NE | ニジェール | YU | ユーゴスラヴィア |
| CR | コスタ・リカ | IT | イタリア | NL | オランダ | ZA | 南アフリカ共和国 |
| CU | キューバ | JP | 日本 | NO | ノルウェー | ZW | ジンバブエ |
| CY | キプロス | KE | ケニア | NZ | ニュージーランド | | |
| CZ | チェッコ | KG | キルギスタン | PL | ポーランド | | |
| DE | ドイツ | KP | 北朝鮮 | PT | ポルトガル | | |
| DK | デンマーク | KR | 韓国 | RO | ルーマニア | | |

明 細 書

複素環カルボン酸誘導体

技術分野

本発明は、レチノイン酸などのレチノイドと同様な生理活性又はレチノイドの生理活性を調節する作用を有するレチノイドレセプター作用性物質、及び該化合物を有効成分として含む医薬の発明に関するものである。

背景技術

レチノイン酸（ビタミンA酸）はビタミンAの活性代謝産物であり、発生途上にある未熟な細胞を特有な機能を有する成熟細胞へと分化させる作用や、細胞の増殖促進作用や生命維持作用などの極めて重要な生理作用を有している。これまでに合成された種々のビタミンA誘導体、例えば、特開昭 61-22047 号公報や特開昭 61-76440 号公報記載の安息香酸誘導体、及びジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー（*Journal of Medicinal Chemistry*, 1988, Vol. 31, No. 11, p.2182）に記載の化合物なども、同様な生理作用を有することが明らかにされている。レチノイン酸及びレチノイン酸様の生物活性を有する上記化合物は「レチノイド」と総称されている。

例えば、オール・トランス(all-trans)・レチノイン酸は、細胞核内に存在する核内レセプター・スーパーファミリー（Evans, R.M., *Science*, 240, p.889, 1988）に属するレチノイン酸レセプター（RAR）にリガンドとして結合して、動物細胞の増殖・分化あるいは細胞死などを制御することが明らかにされている（Petkovich, M., et al., *Nature*, 330, pp.444-450, 1987）。レチノイン酸様の生物活性を有する上記化合物（例えば、4-[(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-naphthalenyl)carbamoyl]benzoic acid: Am80 など）も、レチノイン酸と同様に RAR に結合して生理活性を発揮することが示唆されている（Hashimoto, Y., *Cell*

struct. Funct., 16, pp.113-123, 1991; Hashimoto, Y., et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 166, pp.1300-1307, 1990 を参照)。

これらの化合物は、臨床的には、ビタミンA欠乏症、上皮組織の角化症、リウマチ、遅延型アレルギー、骨疾患、及び白血病やある種の癌の治療や予防に有用であることが見出されている。しかしながら、これらのレチノイドは多様な生物活性を有しているがゆえに、副作用の観点からは必ずしも満足すべき医薬とはいえない。従って、特徴的な作用を有するレチノイドやその制御分子の創製が切望されていた。

レチノイドの作用調節剤としては、4-[5H-2,3-(2,5-ジメチル-2,5-ヘキサノ)-5-メチルジベンゾ[b,e][1,4]ジアゼピン-11-イル]安息香酸や4-[1,3-ジヒドロ-7,8-(2,5-ジメチル-2,5-ヘキサノ)-2-オキソ-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-イル]-安息香酸などのベンゾジアゼピン誘導体が知られている(PCT/JP96/2709, 国際公開 W097/11061)。また、レチノイドの作用調節剤として有用なジフェニルアミン型の化合物が国際公開 W098/45242 に記載されている。これらの化合物は、それ自体はレチノイド作用を有しないか、あるいはそのレチノイド作用が微弱であるにもかかわらず、レチノイン酸などのレチノイドの作用を顕著に増強する作用を有しており、ビタミンA欠乏症、上皮組織の角化症、リウマチ、遅延性アレルギー、骨疾患、又は白血病やある種の癌の治療や予防に有用であることが示唆されている。

レチノイン酸の生理活性の発現については、レチノイド X レセプター(RXR, 9-cis-レチノイン酸をリガンドとする)の存在が証明されている。レチノイド X レセプターは、レチノイン酸レセプター(RAR) と二量体を形成し、遺伝子の転写を惹起ないし抑制して、レチノイン酸の生理活性の発現を調節していることが明らかにされた(Mangelsdorf, D.J. et al., Nature, 345, pp.224-229)。レチノイド X レセプター(RXR) は、レチノイン酸レセプター(RAR) のほか、活性ビタミンD₃の核内レセプターや、脂肪代謝に関与するといわれる PPAR 及びその他のレセプター類に対して結合して、これらのレセプターに結合するビタミンD₃やチロキ

シンなどの生理活性物質の作用の発現を制御することが明らかにされている (Mangelsdorf, D.J. et al., The Retinoids, 2nd Ed., Ravan Press, pp.319-350, 1994)。

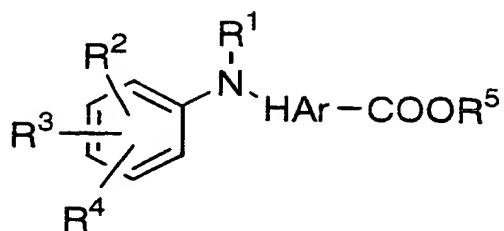
また、レチノイド作用調節剤として、レチノイドに対して拮抗的に作用し、上記レチノイドの代表的な作用を減弱する化合物の存在も知られている (Eyrolles, L., et al., Journal of Medicinal Chemistry, 37(10), pp.1508-1517, 1994)。この刊行物には、例えば、4-(5H-7,8,9,10- テトラヒドロ-5,7,7,10,10- ペンタメチルベンゾ[e] ナフト[2,3-b][1,4]ジアゼピン-13-イル) 安息香酸などの化合物がレチノイドのアンタゴニストとして作用することが開示されている。また、本発明者により、4-(13H-10,11,12,13- テトラヒドロ-10,10,13,13,15-ペンタメチルジナフト[2,3-b][1,2-e][1,4] ジアゼピン-7- イル) 安息香酸などの化合物が、レチノイド・アンタゴニストとして見い出されている (特願平 7-255912 号明細書)。

発明の開示

本発明の課題は、レチノイド様の生理活性、又はレチノイドの生理活性に対しての調節作用 (例えばレチノイドの作用を増強又は抑制する作用) を有するレチノイドレセプター作用性物質を提供することにある。本発明の別の課題は、上記の化合物を有効成分として含む医薬を提供することにある。本発明のさらに別の課題は、糖尿病の予防及び／又は治療、高脂血症などの糖尿病の合併症の予防及び／又は治療のための医薬として有用な化合物を提供することにある。

本発明者らは上記の課題を解決すべく鋭意研究を行ったところ、下記の一般式 (I) で表される化合物又はその塩が極めて優れたレチノイド様の生理活性、又はレチノイドの生理活性に対する調節作用を有しており、例えば、糖尿病の予防や治療のための医薬の有効成分として有用であることを見出した。本発明は上記の知見を基にして完成されたものである。

すなわち本発明は、下記の一般式 (I)：



(式中、 R^1 は水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルケニル基、又はアシル基を示し； R^2 及び R^3 はそれぞれ独立に水素原子又は C_{1-6} アルキル基を示すか、あるいは隣り合う R^2 及び R^3 が一緒になってそれらが結合するベンゼン環上の炭素原子とともに置換基を有することもある芳香族5～7員環又は非芳香族5～7員環を形成してもよく； R^4 は水素原子、ヒドロキシル基、 C_{1-6} アルコキシル基、 C_{1-6} アルキル基、ニトロ基、又はハロゲン原子を示し； HAr は1個から3個のヘテロ原子を含み置換基を有することもある5員環又は6員環のヘテロアリールジイル基を示し、 R^5 は水素原子又は C_{1-6} アルキル基を示す)で表される化合物又はその塩を提供するものである。

別の観点からは、上記式(I)で表される化合物及び生理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む医薬が提供される。この医薬は、レチノイド様作用剤又はレチノイド作用調節剤(好ましくはレチノイド作用増強剤又はレチノイド作用抑制剤)、あるいは糖尿病の予防及び／又は治療薬として有用である。別の観点からは、上記の医薬の製造のための上記物質の使用；並びに核内レセプター・スーパーファミリー(Evans, R.M., Science, 240, p.889, 1988)に属するレセプター、好ましくはレチノイドレセプター(BAR 及び／又は RXR)の関与する疾患の予防及び／又は治療方法であって、上記物質の有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法が提供される。

発明を実施するための最良の形態

R^1 は水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルケニル基、又はアシル基を示す。本明細書において、アルキル基又はアルキル部分を含む置換基（アルコキシル基など）のアルキル部分は、直鎖状、分枝鎖状、環状、又はこれらの組み合わせのいずれでもよい。 R^1 が示す C_{1-6} アルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、シクロプロピルメチル基、*n*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、シクロブチル基、シクロブチルメチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基などを挙げることができる。 R^1 が示すアルキル基としては、シクロアルキル基、又はシクロアルキルメチル基が好ましく、さらに好ましいのはシクロプロピル基、又はシクロプロピルメチル基などである。 R^1 が示す C_{1-6} アルケニル基としては、上記の C_{1-6} アルキル基に 1 個又は 2 個、好ましくは 1 個の二重結合が導入されたアルケニル基を用いることができる。

R^1 が示すアシル基としては、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、ヘテロ環カルボニル基、アリールアルキルカルボニル基、ヘテロ環アルキルカルボニル基などを用いることができる。上記に例示したアシル基において、アリール部分としては、単環式又は縮合多環式の芳香族基を用いることができ、例えば、単環式～4 環式の芳香族基、好ましくは単環式又は 2 環式の芳香族基を用いることができる。アリール基の炭素数は 6～20 個、好ましくは 6～16 個、より好ましくは 6～12 個、さらに好ましくは 6～10 個であり、具体的には、フェニル基、ナフチル基などが挙げられる。

上記に例示したアシル基において、ヘテロ環部分としては、窒素原子、酸素原子、イオウ原子などのヘテロ原子を 1 個又は 2 個以上含む単環式～4 環式のヘテロ環基、好ましくは単環式～3 環式のヘテロ環基、より好ましくは単環式又は 2 環式のヘテロ環基を用いることができる。2 個以上のヘテロ原子を含む場合には、それらは同一でも異なってもよい。ヘテロ環は飽和、部分飽和、又は芳香環のいずれであってもよい。上記のアシル基において、ヘテロ環は環上の任意の位置で結合することができる。上記のアシル基におけるヘテロ環部分としては、例えば、ピリジル基などのヘテロアリール基、ピペラジニル基などの飽和ヘテロ環

基などを用いることができるが、これらに限定されることはない。 R^1 が示すアシル基として、例えば、アセチル基、ベンゾイル基、ベンジルカルボニル基、ピリジルメチルカルボニル基などを挙げることができる。

R^1 が示す C_{1-6} アルキル基又はアシル基は置換基を有していてもよい。本明細書において、ある官能基について「置換基を有していてもよい」という場合には、その置換基について特に言及しない場合には、その官能基が 1 又は 2 個以上の任意の置換基を有していてもよいことを意味する。2 個以上の置換基を有する場合には、それらは同一でも異なってもよい。置換基の存在位置は限定されず、置換可能な任意の部位に存在することができる。置換基の種類は特に限定されないが、例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、ヘテロ環基、ハロゲン原子(本明細書においてハロゲン原子という場合には、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子のいずれでもよい)、ヒドロキシ基、オキシ基、アミノ基、アンモニウム基、イミノ基、メルカプト基、チオキシ基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、リン酸基、スルホ基、ヒドラジノ基、ウレイド基、イミド基、イソチオシアナート基、イソシアナート基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アリールオキシ基、ヘテロ環オキシ基、アリールチオ基、ヘテロ環チオ基、アラルキル基、ヘテロ環アルキル基、アラルキルオキシ基、ヘテロ環アルキルオキシ基、アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、ヘテロ環オキシカルボニル基、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、ヘテロ環カルボニル基、アルキルカルボニルオキシ基、アリールカルボニルオキシ基、ヘテロ環カルボニルオキシ基、アルキルカルボニルアミノ基、スルホニル基、スルフィニル基、スルホニルアミノ基、カルバモイル基、又はスルファモイル基などを挙げることができる。

さらに、上記に例示した置換基は、さらに 1 又は 2 個以上の他の置換基で置換されていてもよい。このような例として、例えば、ヒドロキシアルキル基、ハロゲン化アルキル基、モノ若しくはジアルキルアミノ基、ハロゲン化アルキルカルボニル基、ハロゲン化アリール基、ヒドロキシアリール基、モノ又はジアルキル

カルバモイル基などを挙げることができる。もつとも、上記に説明した置換基は例示のためのものであり、これらに限定されることはない。

R^2 及び R^3 はそれぞれ独立に水素原子又は C_{1-6} アルキル基を示す。 R^2 及び R^3 が示す C_{1-6} アルキル基としては、エチル基、*n*-プロピル基などのほか、嵩高いアルキル基、例えば、イソプロピル基、*sec*-ブチル基、イソブチル基、*tert*-ブチル基などが好ましい。 R^2 及び R^3 がそれぞれ嵩高いアルキル基を示す場合には、それらがベンゼン環上の隣接していない位置に置換していることが好ましい。 R^2 及び R^3 が隣接する場合には、 R^2 及び R^3 が一緒になってそれらが結合するフェニル環上の炭素原子とともに芳香族 5～7 員環又は非芳香族 5～7 員環を形成してもよい。このようにして形成される環は置換基を有していてもよい。好ましくは芳香族 6 員環又は非芳香族 6 員環を形成することができる。

例えば、 R^2 及び R^3 がそれぞれ結合するベンゼン環上の 2 個の炭素原子とともに、飽和の 5 又は 6 員環を形成することができる。このようにして形成される環には 1 個または 2 個以上の C_{1-4} アルキル基が置換していてもよく、例えば、2～4 個のメチル基、好ましくは 4 個のメチル基が置換していてもよい。例えば、 R^2 及び R^3 が置換するベンゼン環と R^2 及び R^3 とにより、5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン環や 5,5,8,8-テトラメチル-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン環などが形成されることが好ましい。また、 R^2 及び R^3 がそれぞれ結合するベンゼン環上の 2 個の炭素原子とともに、芳香族 6 員環を形成することができる。このようにして形成されるナフタレン環上には、 C_{1-6} アルキル基又はハロゲン原子などの置換基が 1 個又は 2 個以上存在していてもよい。

R^4 は水素原子、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキル基、ニトロ基、又はハロゲン原子を示す。 R^4 が示す C_{1-6} アルコキシ基としては、例えば、メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、イソプロポキシ基、*n*-ブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、好ましくはメトキシ基を用いることができ、 R^4 が示す C_{1-6} アルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、*sec*-ブチル基、イソブチル基、又は *tert*-ブチル

基などを用いることができる。R⁵が示す C₁₋₆ アルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、sec-ブチル基、イソブチル基、又は tert-ブチル基などを用いることができる。

R² 及び R³ の置換位置は特に限定されず、それぞれ独立に任意の位置に置換することができるが、R² 及び R³ が環を形成する場合には、X に対してそれぞれパラ位及びメタ位であることが好ましく、R² 及び R³ が環を形成しない場合には、X に対してそれぞれメタ位であることが好ましい。R⁴ は X に対してオルト位であることが好ましい。R⁴ の位置は特に限定されず、ベンゼン環上の任意の位置に置換することができる。

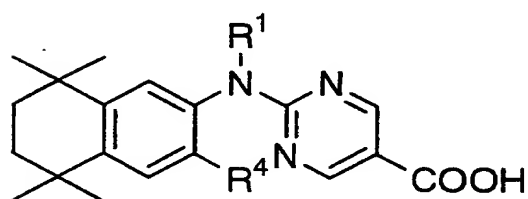
Har は 1 個から 3 個のヘテロ原子を含み置換基を有することもある 5 員環又は 6 員環のヘテロアリールジイル基を示す。ヘテロアリール基は環構成原子として 1 個又は 2 個以上、好ましくは 1 個から 3 個、さらに好ましくは 1 個又は 2 個のヘテロ原子を含み、単環又は縮合環系のいずれでもよい。2 個以上のヘテロ原子を含む場合にはそれらは同一でも異なってもよい。ヘテロ原子としては、例えば、窒素原子、酸素原子、イオウ原子などを用いることができる。好ましくは単環のヘテロアリールジイル基を用いることができ、より具体的には、例えば、ピリジンジイル基、ピラジンジイル基、ピリミジンジイル基、ピリダジンジイル基、トリアジンジイル基、チオフェンジイル基、フランジイル基、プロールジイル基、イミダゾールジイル基、ピラゾールジイル基、チアゾールジイル基、イソチアゾールジイル基、オキサゾールジイル基、イソオキサゾールジイル基などを挙げることができるがこれらに限定されることはない。好ましくは、ピリミジンジイル基を用いることができる。ヘテロアリールジイル基の結合位置は特に限定されないが、カルボキシル基が X に対してメタ位又はパラ位となることが好ましい。

本発明の化合物は酸付加塩又は塩基付加塩などの塩の形態で存在する場合もある。例えば、酸付加塩としては、塩酸塩若しくは臭化水素酸塩などの鉱酸塩、又は p-トルエンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、シュウ酸塩、若しくは酒石酸

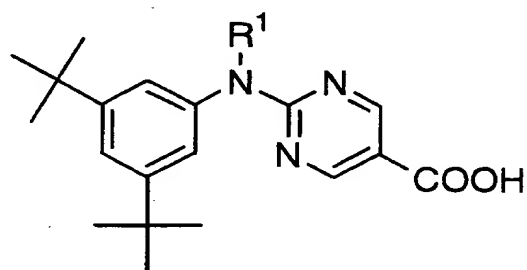
塩などの有機酸塩を挙げることができる。塩基付加塩は R^5 が水素原子を示す場合に形成されるが、塩基付加塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、若しくはカルシウム塩などの金属塩、アンモニウム塩、又はトリエチルアミン塩若しくはエタノールアミン塩などの有機アミン塩などを用いることができる。これらのほか、グリシン塩などのアミノ酸塩を形成する場合もある。

式(I)で表される本発明の化合物は、置換基の種類により、1個または2個以上の不斉炭素を有する場合があるが、このような不斉炭素に基づく任意の光学異性体、光学異性体の任意の混合物、ラセミ体、2個以上の不斉炭素に基づくジアステレオ異性体、ジアステレオ異性体の任意の混合物などは、いずれも本発明の範囲に包含される。また、2重結合を有する化合物については、純粋な形態の幾何異性体又は幾何異性体の混合物であってもよい。遊離化合物又は塩の形態の化合物の任意の水和物又は溶媒和物も本発明の範囲に包含される。

式(I)で表される本発明の化合物の好ましい例を以下に示すが、本発明の化合物はこれらの例に限定されることはない。



| | R^1 | R^4 |
|---|---|-----------------|
| 1 | H | H |
| 2 | CH ₃ | H |
| 3 | n-C ₃ H ₇ | H |
| 4 | CH ₂ -cC ₃ H ₅ | H |
| 5 | H | CH ₃ |
| 6 | CH ₃ | CH ₃ |
| 7 | n-C ₃ H ₇ | CH ₃ |
| 8 | CH ₂ -cC ₃ H ₅ | CH ₃ |



| | R^1 |
|----|---|
| 9 | CH ₃ |
| 10 | C ₂ H ₅ |
| 11 | n-C ₃ H ₇ |
| 12 | CH ₂ -cC ₃ H ₅ |

上記の式(I)の化合物の製造方法については、上記の代表的な化合物についての合成例が本明細書の実施例に具体的かつ詳細に示されている。従って、これらの実施例を参照することにより、また、必要に応じてこれらの方法に適宜の改変や修飾を加えることにより、上記一般式(I)で示される本発明の化合物に包含される任意の化合物を当業者は容易に製造することが可能である。

上記の式(I)の化合物は、レチノイドレセプター（本明細書において用いられる「レチノイドレセプター」という用語は、レチノイン酸レセプターRAR 及び RXR を包含しており、オールトランス・レチノイン酸及び9-シス・レチノイン酸などのレチノイドが相互作用可能なレセプターの1種又は2種以上を意味している。）に対して相互作用することができ、それ自体がアゴニストとしてレチノイド様の生理活性を発揮するか、あるいはレチノイドの生理活性を増強又は抑制する作用を有している。好ましくは、レチノイドの生理活性を増強することができる。

従って、上記化合物を有効成分として含む医薬は、レチノイド様作用剤又はレチノイド作用調節剤として有用である。上記の式(I)の化合物が上記のいずれの作用を有しているかは、本明細書の実施例に詳細に記載された方法又は文献記載の方法に従って容易に確認することができる。また、レチノイド作用増強性の化合物の評価方法については国際公開 W097/11061 (PCT/JP96/2709) に記載があり、レチノイドの作用抑制性の化合物の評価方法については Eyrolles, L., et al., *Journal of Medicinal Chemistry*, 37(10), pp.1508-1517, 1994、及び特願平7-255912 号明細書に記載がある。

上記の化合物のうち、レチノイド様作用を有する化合物は、例えば、細胞分化作用、細胞増殖促進作用、及び生命維持作用などを有しており、ビタミンA欠乏症、上皮組織の角化症、乾癬、アレルギー疾患、リウマチなどの免疫性疾患、骨疾患、白血病、又は癌の予防・治療のための医薬の有効成分として用いることができる。また、上記の化合物のうち、レチノイド作用増強性の化合物は、それ自体はレチノイド様の作用を実質的に有していないか、あるいは微弱又は中程度のレチノイド様作用を有するが、該化合物をレチノイン酸などのレチノイドと共存

させた場合には、レチノイドの生理活性（代表的なものとして細胞分化作用、細胞増殖促進作用、及び生命維持作用など）が顕著に増強される。

いかなる特定の理論に拘泥するわけではないが、このようなレチノイド作用増強性の化合物自体がレチノイド作用を有する場合には、その作用は相乗的作用である。従って、レチノイド作用増強性の化合物は、レチノイン酸やレチノイン酸様の生物活性を有する上記化合物（例えば、4-[(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-naphthalenyl)carbamoyl]benzoic acid: Am80 など)などのレチノイドをビタミンA欠乏症、上皮組織の角化症、乾癬、アレルギー疾患、リウマチなどの免疫性疾患、骨疾患、白血病、又は癌の予防・治療のための医薬として投与する場合に、該レチノイドの作用増強剤として用いることができる。

また、上記のレチノイド作用増強性の化合物は、レチノイドを上記疾患の治療・予防のために投与しない場合においても、生体内に既に存在するレチノイン酸の作用を増強するので、上記疾患の治療・予防の目的で上記化合物を医薬として投与することも可能である。さらに、この化合物は、レチノイドに対しての作用増強効果のみならず、細胞の核内に存在する核内レセプター・スーパーファミリー (Evans, R.M., Science, 240, p.889, 1988) に属するレセプターに結合して生理作用を発揮するステロイド化合物、ビタミンD₃などのビタミンD化合物、又はチロキシンなどの生理活性物質の作用増強剤として用いることもできる。例えば、糖尿病、動脈硬化症、高脂血症、高コレステロール血症、骨疾患、リウマチ、又は免疫性疾患などの疾患の予防及び／又は治療のための医薬として有用である。

このような核内レセプターとして、例えば、活性ビタミンD₃の核内レセプター、脂肪代謝に関与するPPAR、チロキシンレセプター、及びCOUPなどが知られているが（以上のレセプターについて、Mangelsdorf, D.J. et al., The Retinoids, 2nd Ed., Ravan Press, pp.319-350, 1994を参照のこと）、これらのレセプターは、いずれもレチノイドXレセプター(RXR)に結合して上記生理活性物質の作用を発現させることが明らかにされている。

上記の化合物のうち、レチノイド作用抑制性の化合物は、レチノイドの生理活性（代表的なものとして細胞分化作用、細胞増殖促進作用、及び生命維持作用など）を顕著に抑制する作用を有している。いかなる特定の理論に拘泥するわけではないが、このような作用を有する化合物は、レチノイン酸レセプター(RAR)とともに二量体を形成するレチノイド X レセプター(RXR) に結合し、レチノイン酸などのレチノイドの生理活性の発現を調節するものと考えられる。この化合物は、生体中のビタミンAの過剰による内因的なビタミンA過剰症、あるいは、ビタミンA欠乏症、上皮組織の角化症、乾癬、アレルギー疾患、リウマチなどの免疫性疾患、骨疾患、白血病、又は癌の予防・治療のために投与されるレチノイン酸やレチノイン酸様の生物活性を有する化合物（例えば、4-[(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-naphthalenyl)carbamoyl]benzoic acid: Am80 など）により惹起される外因的なビタミンA過剰症の治療及び／又は予防に有用である。

レチノイド作用抑制性の化合物はそれ自体を単独で、又は他のレチノイドや制ガン剤と組み合わせて投与することにより、白血病などの癌を治療することが可能である。さらに、上記の化合物は、細胞の核内に存在する核内レセプター・スーパーファミリー (Evans, R.M., Science, 240, p.889, 1988) に属するレセプターに結合して生理活性を発現する物質、例えば、ステロイド化合物、ビタミンD₃などのビタミンD化合物、又はチロキシンやリガンド不明のオーファンレセプターなどの作用を抑制することができるので、これらの物質の生理活性発現の調節に用いることもできる。従って、レチノイド X レセプター(RXR) に結合するレチノイド作用抑制性の化合物は、例えば、核内レセプター・スーパーファミリーに属する核内レセプターの1又は2以上が関与する生物作用の異常を伴う疾患の予防及び／又は治療に用いることができる。

本発明の最も好ましい態様に従えば、本発明の医薬を糖尿病の予防及び／又は治療に用いることができる。対象となる糖尿病の成因及び病態は特に限定されず、例えば、インスリン依存型糖尿病(IDDM)又はインスリン非依存型糖尿病(NIDDM)

のいずれも適用対象であり、インスリン作用の異常に基づくもの（例えば細胞内グルコース利用の障害、インスリン受容体機能障害、インスリンの構造異常、グルココルチコイドなどの薬物投与が関連するものなど）；インスリン分泌異常に基づくもの（グルコキナーゼ遺伝子の突然変異などの信号伝達の異常、膵炎や自己免疫機序による膵 β 細胞の部分的破壊など）；栄養障害などによるものなどは、いずれも本発明の医薬の適用対象である。

一般的に、糖尿病の治療は、急性及び慢性の合併症の発症予防又はその進展の抑制を目的として行われている。本発明の医薬は、糖尿病の合併症の予防及び／又は治療の目的で用いることもできる。本明細書において用いられる「予防」という用語は糖尿病又はその合併症の発症の予防を含めて最も広義に解釈する必要がある。また、本明細書において用いられる「治療」という用語は、疾病又はその合併症の根治療法、症状の軽快、病態の進展の抑制などを含めて最も広義に解釈する必要がある。本発明の医薬の好適な適用対象となる糖尿病の合併症としては、例えば、網膜症、腎症、神経障害、高脂血症などを挙げることができるが、これらのうち糖尿病に伴う高脂血症は本発明の医薬の好適な適用対象である。

本発明の医薬を糖尿病の予防及び／又は治療、あるいは糖尿病の合併症の予防及び／又は治療に用いる場合には、同じ目的で用いられる他の医薬と併用してもよい。例えば、糖尿病の治療剤として用いられるチアゾリン化合物又はインシュリン作用物質と併用した場合に、本発明の医薬の作用が相乗的に増強される場合があるので、これらの医薬との併用は本発明の医薬の好ましい使用態様である。糖尿病の治療剤として用いられるチアゾリン化合物としては、例えば、トログリタゾン（troglitazone, 「ノスカール」、三共株式会社）、ピオグリタゾン（pioglitazone, 特開昭 61-267580 号公報）、BRL-49653(特開平 1-131169 号公報)などを挙げることができる。インシュリン作用物質としては、インシュリン、インシュリン分泌促進薬（グリベミリド・ヘキストマリオンルセル株式会社など）などを挙げることができる。このほか、スルホニルウレア剤、ビグアナイド系血糖降下薬、又は α -グリコシダーゼ阻害薬などの医薬と併用してもよい。

本発明の化合物からなる医薬は、それ自体を投与してもよいが、好ましくは、当業者に周知の方法によって製造可能な経口用あるいは非経口用の医薬組成物として投与することが好ましい。経口投与に適する医薬用組成物としては、例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、液剤、及びシロップ剤等を挙げることができ、非経口投与に適する医薬組成物としては、例えば、注射剤、点滴剤、坐剤、吸入剤、点眼剤、点鼻剤、軟膏剤、クリーム剤、経皮吸収剤、経粘膜吸収剤、及び貼付剤等を挙げることができる。上記の医薬組成物は、薬理学的、製剤学的に許容しうる添加物を加えて製造することができる。薬理学的、製剤学的に許容しうる添加物の例としては、例えば、賦形剤、崩壊剤ないし崩壊補助剤、結合剤、滑沢剤、コーティング剤、色素、希釈剤、基剤、溶解剤ないし溶解補助剤、等張化剤、pH 調節剤、安定化剤、噴射剤、及び粘着剤等を挙げることができる。

本発明の医薬の投与量は特に限定されず、種々の投与方法において適宜の投与量を容易に選択できる。例えば、経口投与の場合には成人一日あたり 0.01 ～ 1,000 mg 程度の範囲で用いることができるが、患者の年齢や体重、症状、合併症の有無若しくはその症状、治療又は予防の目的などに応じて適宜増減することが望ましい。なお、チアゾリン化合物若しくはインシュリン作用薬物を有効成分として含む医薬と本発明の医薬とを併用する場合には、チアゾリン化合物若しくはインシュリン作用薬物を有効成分として含む医薬の投与期間中、及び／又はその前後のいずれの期間においても本発明の医薬を投与することが可能である。

実施例

以下、本発明を実施例によりさらに具体的に説明するが、本発明の範囲は下記の実施例の範囲に限定されることはない。実施例における化合物番号は、上記に好ましい化合物として示した化合物の化合物番号に対応している。

例 1 : 2-[N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル)アミノ]ピリミジン-5-カルボン酸 (化合物 1) の製造

2-クロロピリミジン-5-カルボン酸エチル 100 mg、5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-アミン 108 mg、 K_2CO_3 400 mg の混合物を 110°C で加熱した。TLC で原料消失を確認後、反応液を水にあげ CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を留去した。残査をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-Hexane : AcOEt = 20 : 1) にて精製し、2-[N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル)アミノ]ピリミジン-5-カルボン酸エチルの白色結晶 170 mg (91%) を得た。

Colorless cottons (n-hexane-AcOEt);

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.95 (s, 2 H), 7.56 (br s, 1 H), 7.44 (dd, J = 2.4, 9.0 Hz, 1 H), 7.44 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.31 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 4.37 (q, J = 7.0 Hz, 2 H), 1.69 (s, 4 H), 1.39 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.30 (s, 6 H), 1.28 (s, 6 H).

2-[N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル)アミノ]ピリミジン-5-カルボン酸エチル 52 mg をエタノール 3 ml に溶かし、20% KOH 水溶液 0.5 ml を加え還流した。TLC で原料消失を確認後、反応液を 2 N HCl にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を留去して目的物 (化合物 1) の白色粗結晶 52 mg (定量的) を得た。

化合物 1:

Colorless prisms (n-hexane-AcOEt); mp >300°C;

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.94 (s, 1 H), 8.83 (s, 2 H), 7.57 (s, 1 H), 7.55 (d, J = 4.5 Hz, 1 H), 7.26 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 1.65 (s, 4 H), 1.25 (s, 6 H), 1.24 (s, 6 H);

Anal. Calcd for $C_{19}H_{23}N_3O_2 \cdot 1/2H_2O$, C: 68.24%, H: 7.23%, N: 12.57%; Found C: 68.51%, H: 7.02%, N: 12.59%.

例 2: 2-[N-メチル-N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン

-2-イル)アミノ]ピリミジン-5-カルボン酸 (化合物 2) の製造

2-[N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル)アミノ]ピリミジン-5-カルボン酸エチル 104 mg を DMF 3 ml に溶かし、そこへ NaH 40 mg を DMF 2 ml に懸濁させた液を加えた。その後 ヨウ化メチル 0.5 ml を加え攪拌した。TLC で原料消失を確認後、反応液を水にあけ CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を留去した。残査をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-Hexane : AcOEt = 20 : 1) にて精製し、2-[N-メチル-N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル)アミノ]ピリミジン-5-カルボン酸エチルの白色結晶 105 mg (97%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.88 (s, 2 H), 7.33 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.20 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H), 7.06 (dd, $J = 2.2, 8.2$ Hz, 1 H), 4.34 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 3.57 (s, 3 H), 1.70 (s, 4 H), 1.36 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H), 1.30 (s, 6 H), 1.28 (s, 6 H).

2-[N-メチル-N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル)アミノ]ピリミジン-5-カルボン酸エチル 75 mg をエタノール 4 ml に溶かし、20% KOH 水溶液 0.5 ml を加え還流した。TLC で原料消失を確認後、反応液を 2N HCl にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を留去して化合物 2 の白色粗結晶 70 mg (定量的) を得た。

化合物 2 :

Colorless needles (EtOH); mp >300 °C;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.75 (s, 2 H), 7.34 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.26 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H), 7.07 (dd, $J = 2.2, 8.2$ Hz, 1 H), 3.49 (s, 3 H), 1.67 (s, 4 H), 1.27 (s, 6 H), 1.24 (s, 6 H);

Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$, C: 70.77%, H: 7.42%, N: 12.38%; Found C: 70.49%, H: 7.43%, N: 12.26%.

例 3 : 2-[N-n-プロピル-N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル)アミノ]ピリミジン-5-カルボン酸 (化合物 3) の製造

2-[N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル)アミノ]ピリミジン-5-カルボン酸エチル 165 mg を DMF 3 ml に溶かし、そこへ NaH 130 mg を DMF 2 ml に懸濁させた液を加えた。その後ヨウ化 n-プロピル 0.5 ml を加え攪拌した。TLC で原料消失を確認後、反応液を水にあげ CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を留去した。残査をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-Hexane : AcOEt = 20 : 1) にて精製し、2-[N-n-プロピル-N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル)アミノ]ピリミジン-5-カルボン酸エチル 116.5 mg (63%) を得た。

2-[N-n-プロピル-N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル)アミノ]ピリミジン-5-カルボン酸エチル 116.5 mg をエタノール 5 ml に溶かし、20% KOH 水溶液 1 ml を加え還流した。TLC で原料消失を確認後、反応液を 2N HCl にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を留去して化合物 3 の白色粗結晶 108 mg (定量的) を得た。

化合物 3 :

Colorless prisms (n-hexane-AcOEt); mp 222°C

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.8 (s, 2 H), 7.43 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 7.26 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 7.08 (dd, $J = 2.3, 8.5$ Hz, 1 H), 3.99 (t, $J = 7.8$ Hz, 2 H), 1.74 (s, 4 H), 1.66 (6 th, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 1.35 (s, 6 H), 1.31 (s, 6 H), 0.93 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H);

Anal. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2$, C: 71.90%, H: 7.95%, N: 11.44%; Found C: 71.79%, H: 7.99%, N: 11.25%.

例 4 : 2-[N-シクロプロピルメチル-N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル)アミノ]ピリミジン-5-カルボン酸 (化合物 4) の製造

2-[N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル)アミノ]ピリミジン-5-カルボン酸エチル 100 mg を DMF 2 ml に溶かし、そこへ NaH 30 mg を DMF 1.5 ml に懸濁させた液を加えた。その後 臭化シクロプロピルメチル 0.3 ml を加え攪拌した。T L Cで原料消失を確認後、反応液を水にあげ CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を留去した。残査をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-Hexane : AcOEt = 20 : 1)にて精製し、2-[N-シクロプロピルメチル-N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル)アミノ]ピリミジン-5-カルボン酸エチル 63 mg (55%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.85 (s, 2 H), 7.33 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.18 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H), 7.01 (dd, $J = 2.2, 8.3$ Hz, 1 H), 4.33 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 3.86 (d, $J = 7.0$ Hz, 2 H), 1.70 (s, 4 H), 1.35 (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H), 1.30 (s, 6 H), 1.27 (s, 6 H), 1.17 (br m, 1 H), 0.46 (dd, $J = 5.9, 12.6$ Hz, 2 H), 0.19 (dd, $J = 5.0, 10$ Hz, 2 H).

2-[N-シクロプロピルメチル-N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル)アミノ]ピリミジン-5-カルボン酸エチル 63 mg をエタノール 4 ml に溶かし、20% KOH 水溶液 0.5 ml を加え還流した。T L Cで原料消失を確認後、反応液を 2N HCl にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を留去して化合物 4 の白色粗結晶 55 mg (85.5%) を得た。

化合物 4:

Colorless needles (n-hexane-AcOEt); mp 232°C;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.73 (s, 2 H), 7.36 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.22 (d, $J = 1.2$ Hz, 1 H), 7.02 (dd, $J = 1.2, 8.4$ Hz, 1 H), 3.84 (d, $J = 6.8$ Hz, 2 H), 1.67 (s, 4 H), 1.28 (s, 6 H), 1.24 (s, 6 H), 1.18 (br m, 1 H), 0.42 (dd, $J = 5.1, 13$ Hz, 2 H), 0.14 (dd, $J = 5.1, 10$ Hz, 2 H);

Anal. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 1/10\text{H}_2\text{O}$, C: 72.64%, H: 7.47%, N: 11.05%; Found C: 72.35%, H: 7.67%, N: 10.81%.

例 5 : 2-[N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-3,5,5,8,8-ペンタメチルナフタレン-2-イル)アミノ]ピリミジン-5-カルボン酸 (化合物 5) の製造

2-クロロピリミジン-5-カルボン酸エチル 424 mg、5,6,7,8-テトラヒドロ-3,5,5,8,8-ペンタメチルナフタレン-2-アミン 497 mg、 K_2CO_3 1.0 g の混合物を 110 °C で加熱した。TLC で原料消失を確認後、反応液を水にあげ CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を留去した。残査をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-Hexane : AcOEt = 10 : 1) にて精製し、2-[N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-3,5,5,8,8-ペンタメチルナフタレン-2-イル)アミノ]ピリミジン-5-カルボン酸エチルの黄白色結晶 506 mg (61%) を得た。

Colorless prisms (n-hexane-AcOEt);

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.93 (s, 2 H), 7.69 (s, 1 H), 7.16 (s, 1 H), 4.37 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 2.26 (s, 3 H), 1.69 (s, 4 H), 1.39 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.29 (s, 6 H), 1.28 (s, 6 H).

2-[N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-3,5,5,8,8-ペンタメチルナフタレン-2-イル)アミノ]ピリミジン-5-カルボン酸エチル 53 mg をエタノール 2 ml に溶かし、20% KOH 水溶液 0.5 ml を加え還流した。TLC で原料消失を確認後、反応液を 2N HCl にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を留去して化合物 5 の白色粗結晶 49 mg (定量的) を得た。

化合物 5 :

Colorless needles (n-hexane-AcOEt); mp 267 °C

1H -NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.39 (s, 1 H), 8.73 (s, 2 H), 7.20 (s, 1 H), 7.16 (s, 1 H), 2.10 (s, 3 H), 1.64 (s, 4 H), 1.25 (s, 6 H), 1.21 (s, 6 H);
Anal. Calcd for $C_{20}H_{25}N_3O_2$, C: 70.77%, H: 7.42%, N: 12.38%; Found C: 70.49%, H: 7.42%, N: 12.27%.

例 6 : 2-[N-メチル-N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-3,5,5,8,8-ペンタメチルナフタレン-2-イル)アミノ]ピリミジン-5-カルボン酸 (化合物 6) の製造

2-[N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-3,5,5,8,8-ペンタメチルナフタレン-2-イル)アミノ]ピリミジン-5-カルボン酸エチル 80 mg を DMF 2 ml に溶かし、そこへ NaH 34 mg を DMF 1 ml に懸濁させた液を加えた。その後 ヨウ化メチル 0.5 ml を加え攪拌した。T L Cで原料消失を確認後、反応液を水にあげ CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を留去した。残査をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-Hexane : AcOEt = 10 : 1) にて精製し、2-[N-メチル-N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-3,5,5,8,8-ペンタメチルナフタレン-2-イル)アミノ]ピリミジン-5-カルボン酸エチルの白色結晶 80 mg (96%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.96 (s, 1 H), 8.80 (s, 1 H), 7.19 (s, 1 H), 7.05 (s, 1 H), 4.33 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 3.47 (s, 3 H), 2.06 (s, 3 H), 1.68 (s, 2 H), 1.68 (s, 2 H), 1.35 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 1.32 (s, 3 H), 1.28 (s, 3 H), 1.26 (s, 3 H), 1.25 (s, 3 H).

2-[N-メチル-N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-3,5,5,8,8-ペンタメチルナフタレン-2-イル)アミノ]ピリミジン-5-カルボン酸エチル 64 mg をエタノール 3 ml に溶かし、20% KOH 水溶液 0.5 ml を加え還流した。T L Cで原料消失を確認後、反応液を 2N HCl にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を留去して化合物 6 の白色粗結晶 57 mg (96%) を得た。

化合物 6 : Colorless needles (EtOH); mp $>300^\circ\text{C}$;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (br s, 1 H), 8.68 (br s, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 7.14 (s, 1 H), 3.41 (s, 3 H), 1.96 (s, 3 H), 1.65 (s, 4 H), 1.28 (s, 3 H), 1.26 (s, 3 H), 1.22 (s, 3 H), 1.20 (s, 3 H).;

Anal. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$, C: 71.36%, H: 7.70%, N: 11.89%; Found C: 71.26%, H: 7.74%, N: 11.77%.

例 7 : 2-[N-n-プロピル-N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-3,5,5,8,8-ペンタメチルナフタレン-2-イル)アミノ]ピリミジン-5-カルボン酸 (化合物 7) の製造

2-[N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-3,5,5,8,8-ペンタメチルナフタレン-2-イル)アミノ]ピリミジン-5-カルボン酸エチル 60 mg を DMF 2 ml に溶かし、そこへ NaH 50 mg を DMF 2 ml に懸濁させた液を加えた。その後 ヨウ化 n-プロピル 0.5 ml を加え攪拌した。TLC で原料消失を確認後、反応液を水にあげ CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を留去した。残査をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-Hexane : AcOEt = 20 : 1) にて精製し、2-[N-n-プロピル-N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-3,5,5,8,8-ペンタメチルナフタレン-2-イル)アミノ]ピリミジン-5-カルボン酸エチルおよび n-プロピルエステルの混合物 72 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.94 (s, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 7.0 (s, 1 H), 4.33 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 4.02 (m, 1 H), 3.61 (m, 1 H), 2.05 (s, 3 H), 1.73 (6 th, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 1.69 (s, 4 H), 1.32 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H), 1.32 (s, 3 H), 1.28 (s, 3 H), 1.26 (s, 3 H), 1.25 (s, 3 H), 0.93 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H).

2-[N-n-プロピル-N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-3,5,5,8,8-ペンタメチルナフタレン-2-イル)アミノ]ピリミジン-5-カルボン酸エチル 72 mg をエタノール 3 ml に溶かし、20% KOH 水溶液 0.5 ml を加え還流した。TLC で原料消失を確認後、反応液を 2N HCl にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を留去して化合物 7 の白色粗結晶 66 mg (定量的) を得た。

化合物 7 :

Colorless needles (n-hexane-AcOEt); mp 193 °C;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.01 (s, 1 H), 8.84 (s, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 7.0 (s, 1 H), 4.09 (m, 1 H), 3.64 (m, 1 H), 2.07 (s, 3 H), 1.71 (6 th, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 1.69 (s, 4 H), 1.33 (s, 3 H), 1.28 (s, 3 H), 1.26 (s, 6 H), 0.95

(t, $J = 7.3$ Hz, 3 H);

例 8 : 2-[N-シクロプロピルメチル-N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-3,5,5,8,8-ペンタメチルナフタレン-2-イル)アミノ]ピリミジン-5-カルボン酸 (化合物 8) の製造
2-[N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-3,5,5,8,8-ペンタメチルナフタレン-2-イル)アミノ]ピリミジン-5-カルボン酸エチル 80 mg を DMF 2 ml に溶かし、そこへ NaH 45 mg を DMF 2 ml に懸濁させた液を加えた。その後 臭化シクロプロピルメチル 0.3 ml を加え、50°C で攪拌した。TLC で原料消失を確認後、反応液を水にあげ CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を留去した。残査をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2) にて精製し、2-[N-シクロプロピルメチル-N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-3,5,5,8,8-ペンタメチルナフタレン-2-イル)アミノ]ピリミジン-5-カルボン酸エチルおよびシクロプロピルメチルエステルの混合物 69 mg を得た。

2-[N-シクロプロピルメチル-N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-3,5,5,8,8-ペンタメチルナフタレン-2-イル)アミノ]ピリミジン-5-カルボン酸エチル 69 mg をエタノール 3 ml に溶かし、20% KOH 水溶液 0.5 ml を加え還流した。TLC で原料消失を確認後、反応液を 2N HCl にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を留去して化合物 8 の白色粗結晶 59 mg (69%) を得た。

化合物 8: Pale yellow prisms (CH_3OH); mp 123°C;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.96 (s, 1 H), 8.83 (s, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 7.11 (s, 1 H), 4.10 (dd, $J = 6.6, 14.1$ Hz, 1 H), 3.47 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 2.08 (s, 3 H), 1.69 (br s, 2 H), 1.68 (br s, 2 H), 1.33 (s, 3 H), 1.27 (s, 3 H), 1.26 (s, 6 H), 1.19 (br m, 1 H), 0.47 (br m, 2 H), 0.22 (br m, 2 H);

Anal. Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$, C: 72.42%, H: 7.98%, N: 10.56%; Found C: 72.45%, H: 7.94%, N: 10.35%.

例 9 : 2-[N-(3,5-ジ-tert-ブチルフェニル)-N-メチルアミノ]ピリミジン-5-カルボン酸 (化合物 9) の製造

2-クロロピリミジン-5-カルボン酸エチル 335 mg、3,5-ジ-tert-ブチルアニリン 370 mg、 K_2CO_3 600 mg の混合物を 110°C で加熱した。TLC で原料消失を確認後、反応液を水にあげ CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を留去した。残査をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-Hexane : AcOEt = 10 : 1) にて精製し、2-[N-(3,5-ジ-tert-ブチルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボン酸エチルの白色結晶 574 mg (90%) を得た。

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.96 (s, 2 H), 7.47 (d, J = 1.7 Hz, 2 H), 7.41 (s, 1 H), 7.21 (t, J = 1.7 Hz, 1 H), 4.37 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 1.40 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.35 (s, 18 H).

2-[N-(3,5-ジ-tert-ブチルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボン酸エチル 50 mg を DMF 2 ml に溶かし、そこへ NaH 45 mg を DMF 1 ml に懸濁させた液を加えた。その後 ヨウ化メチル 0.3 ml を加え攪拌した。TLC で原料消失を確認後、反応液を水にあげ CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を留去した。残査をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-Hexane : AcOEt = 10 : 1) にて精製し、2-[N-(3,5-ジ-tert-ブチルフェニル)-N-メチルアミノ]ピリミジン-5-カルボン酸エチルの白色結晶 49 mg (95%) を得た。

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.86 (s, 2 H), 7.35 (t, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.12 (d, J = 1.8 Hz, 2 H), 4.34 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 3.59 (s, 3 H), 1.35 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.34 (s, 18 H).

2-[N-(3,5-ジ-tert-ブチルフェニル)-N-メチルアミノ]ピリミジン-5-カルボン酸エチル 49 mg をエタノール 4 ml に溶かし、20% KOH 水溶液 1 ml を加え還流した。TLC で原料消失を確認後、反応液を 2N HCl にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を留去して化合物 9 の白色粗結晶 47 mg (定

量的)を得た。

化合物 9: Colorless needles (n-hexane-AcOEt); mp 261-263°C;

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.74 (s, 2 H), 7.31 (br s, 1 H), 7.14 (br s, 2 H), 3.51 (s, 3 H), 1.29 (s, 18 H);

Anal. Calcd for C₂₀H₂₇N₃O₂·1/3H₂O, C: 69.13%, H: 8.03%, N: 12.10%; Found C: 69.19%, H: 7.78%, N: 11.87%.

例 10: 2-[N-エチル-N-(3,5-ジ-tert-ブチルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボン酸 (化合物 10) の製造

2-[N-(3,5-ジ-tert-ブチルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボン酸エチル 50 mg を DMF 2 ml に溶かし、そこへ NaH 45 mg を DMF 1 ml に懸濁させた液を加えた。その後 ヨウ化エチル 0.3 ml を加え攪拌した。TLC で原料消失を確認後、反応液を水にあげ CH₂Cl₂ で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、溶媒を留去した。残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-Hexane : AcOEt = 10 : 1) にて精製し、2-[N-エチル-N-(3,5-ジ-tert-ブチルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボン酸エチルの白色結晶 53 mg (99%) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.84 (s, 2 H), 7.37 (t, J = 1.7 Hz, 1 H), 7.06 (d, J = 1.8 Hz, 2 H), 4.33 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 4.05 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.35 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.34 (s, 18 H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3 H).

2-[N-エチル-N-(3,5-ジ-tert-ブチルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボン酸エチル 53 mg をエタノール 4 ml に溶かし、20% KOH 水溶液 1 ml を加え還流した。TLC で原料消失を確認後、反応液を 2N HCl にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、溶媒を留去して化合物 10 の白色粗結晶 49 mg (99%) を得た。

化合物 10: Colorless cottons (n-hexane-AcOEt); mp 277°C;

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.73 (s, 2 H), 7.34 (br s, 1 H), 7.06 (br s,

2 H), 3.99 (q, $J = 7.0$ Hz, 2 H), 1.29 (s, 18 H), 1.17 (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H);
Anal. Calcd for $C_{21}H_{29}N_3O_2 \cdot 1/6H_2O$, C: 70.35%, H: 8.25%, N: 11.72%; Found C: 70.37%, H: 8.06%, N: 11.64%.

例 11: 2-[N-(3,5-ジ-tert-ブチルフェニル)-N-n-プロピルアミノ]ピリミジン-5-カルボン酸 (化合物 11) の製造

2-[N-(3,5-ジ-tert-ブチルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボン酸エチル 50 mg を DMF 2 ml に溶かし、そこへ NaH 40 mg を DMF 1 ml に懸濁させた液を加えた。その後 ヨウ化 n-プロピル 0.3 ml を加え攪拌した。TLC で原料消失を確認後、反応液を水にあげ CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を留去した。残査をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-Hexane : AcOEt = 10 : 1) に精製し、2-[N-(3,5-ジ-tert-ブチルフェニル)-N-n-プロピルアミノ]ピリミジン-5-カルボン酸エチルおよび n-プロピルエステルの混合物 56 mg を得た。

2-[N-(3,5-ジ-tert-ブチルフェニル)-N-n-プロピルアミノ]ピリミジン-5-カルボン酸エチル 56 mg をエタノール 4 ml に溶かし、20% KOH 水溶液 1 ml を加え還流した。TLC で原料消失を確認後、反応液を 2N HCl にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を留去して化合物 11 の白色粗結晶 51.5 mg (99%) を得た。

化合物 11: Colorless prisms (n-hexane- CH_2Cl_2); mp 219 °C;

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.87 (s, 2 H), 7.39 (t, $J = 1.8$ Hz, 1 H), 7.06 (d, $J = 1.7$ Hz, 2 H), 3.96 (m, 2 H), 1.71 (6th, $J = 7.5$ Hz, 2 H), 1.34 (s, 18 H), 0.94 (t, $J = 7.4$ Hz, 3 H);

Anal. Calcd for $C_{22}H_{31}N_3O_2 \cdot 1/5H_2O$, C: 70.82%, H: 8.48%, N: 11.27%; Found C: 70.79%, H: 8.27%, N: 11.18%.

例 12 : 2-[N-シクロプロピルメチル-N-(3,5-ジ-tert-ブチルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボン酸 (化合物 12) の製造

2-[N-(3,5-ジ-tert-ブチルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボン酸エチル 50 mg を DMF 2 ml に溶かし、そこへ NaH 45 mg を DMF 1 ml に懸濁させた液を加えた。その後 臭化シクロプロピルメチル 0.2 ml を加え攪拌した。TLC で原料消失を確認後、反応液を水にあげ CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を留去した。残査をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-Hexane : AcOEt = 10 : 1) にて精製し、2-[N-シクロプロピルメチル-N-(3,5-ジ-tert-ブチルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボン酸エチルおよびシクロプロピルメチルエステルの混合物 55 mg (96%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.84 (s, 2 H), 7.37 (t, $J = 1.7$ Hz, 1 H), 7.10 (d, $J = 1.7$ Hz, 2 H), 4.33 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 3.87 (d, $J = 6.8$ Hz, 2 H), 1.35 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 1.34 (s, 18 H), 1.26 (br m, 1 H), 0.46 (m, 2 H), 0.18 (d, $J = 4.6$ Hz, 10.5 Hz, 2 H).

2-[N-シクロプロピルメチル-N-(3,5-ジ-tert-ブチルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボン酸エチル 55 mg をエタノール 4 ml に溶かし、20% KOH 水溶液 1 ml を加え還流した。TLC で原料消失を確認後、反応液を 2N HCl にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を留去して化合物 12 の白色粗結晶 51.5 mg (定量的) を得た。

化合物 12: Colorless powder (n-hexane- CH_2Cl_2); mp 194 °C;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.89 (s, 2 H), 7.40 (t, $J = 1.8$ Hz, 1 H), 7.11 (d, $J = 1.8$ Hz, 2 H), 3.89 (d, $J = 7.0$ Hz, 2 H), 1.34 (s, 18 H), 1.18 (br m, 1 H), 0.48 (dd, $J = 4.6, 13$ Hz, 2 H), 0.20 (dd, $J = 5, 10.1$ Hz, 2 H);
Anal. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 1/3\text{H}_2\text{O}$, C: 71.28%, H: 8.24%, N: 10.85%; Found C: 71.29%, H: 7.99%, N: 10.73%.

試験例 1 : HL-60 細胞における細胞分化誘導検定

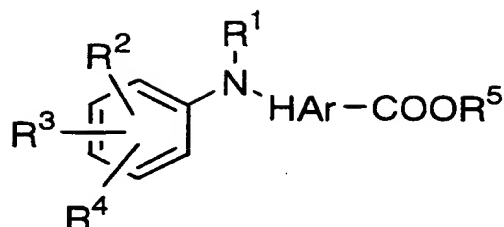
各化合物に関して、単独での細胞分化誘導作用および共存するレチノイドの細胞分化誘導作用に対する効果を検討した。比較および共存させるレチノイドとして Am80 [4-[(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-2-ナフタレニル)カルバモイル]安息香酸 (1×10^{-10} M) を用いた。特開昭 61-76440 号公報に記載された方法に準じて、前骨髄球性白血病細胞株 HL-60 を用いて、顆粒球系への分化を形態変化およびニトロブルーテトラゾリウム (NBT) の還元能測定により判定した。以下の表に示した分化した細胞の割合(%)は NBT 還元能から算出した。結果を表 1 に示す。

表 1

| 化合物単独での分化誘導 した細胞の割合 (%) | | | | 1 \times 10 ⁻¹⁰ M Am80 と共存時の 分化誘導した細胞の割合 (%) | | | | | |
|----------------------------|------------------|------------------|------------------|--|-------------------|-------------------|------------------|------------------|------------------|
| 化合物 番 号 | 濃 度(M) | | | none | 濃 度(M) | | | | |
| | 10 ⁻⁸ | 10 ⁻⁷ | 10 ⁻⁶ | | 10 ⁻¹¹ | 10 ⁻¹⁰ | 10 ⁻⁹ | 10 ⁻⁸ | 10 ⁻⁷ |
| 1 | 2 | 2 | 44 | 10 | 19 | 17 | 22 | 17 | 39 |
| 2 | 2 | 37 | 81 | 5 | 6 | 7 | 18 | 81 | 78 |
| 3 | 9 | 14 | 16 | 11 | 27 | 60 | 90 | 87 | 89 |
| 4 | 6 | 9 | 6 | 10 | 43 | 71 | 74 | 83 | 89 |
| 5 | 1 | 3 | 9 | 10 | 18 | 18 | 25 | 49 | 85 |
| 6 | 2 | 11 | 10 | 5 | 5 | 16 | 58 | 81 | 78 |
| 7 | 2 | 3 | 2 | 10 | 23 | 53 | 76 | 83 | 82 |
| 8 | 3 | 4 | 4 | 5 | 9 | 26 | 63 | 84 | 81 |
| 9 | 2 | 1 | 1 | 2 | 12 | 17 | 14 | 18 | 24 |
| 10 | 1 | 3 | 2 | 2 | 18 | 15 | 18 | 38 | 81 |
| 11 | 1 | 2 | 1 | 2 | 18 | 29 | 47 | 87 | 86 |
| 12 | 2 | 3 | 3 | 2 | 19 | 27 | 59 | 80 | 90 |

請求の範囲

1. 下記的一般式(I):



(式中、R¹は水素原子、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルケニル基、又はアシル基を示し；R²及びR³はそれぞれ独立に水素原子又はC₁₋₆アルキル基を示すか、あるいは隣り合うR²及びR³が一緒になってそれらが結合するベンゼン環上の炭素原子とともに置換基を有することもある芳香族5～7員環又は非芳香族5～7員環を形成してもよく；R⁴は水素原子、ヒドロキシル基、C₁₋₆アルコキシル基、C₁₋₆アルキル基、ニトロ基、又はハロゲン原子を示し；HArは1個から3個のヘテロ原子を含み置換基を有することもある5員環又は6員環のヘテロアリールジイル基を示し、R⁵は水素原子又はC₁₋₆アルキル基を示す)で表される化合物又はその塩。

2. 請求の範囲第1項に記載の化合物又は生理学的に許容されるその塩を有効成分として含む医薬。

3. 糖尿病の予防及び／又は治療のために用いる請求の範囲第2項に記載の医薬。

4. 請求の範囲第1項に記載の化合物又は生理学的に許容されるその塩を有効成分として含むレチノイド作用調節剤。

(54) AMINOPYRIDINE DERIVATIVE, PRODUCTION THEREOF AND INSECTICIDE AND GERMICIDE USING SAME

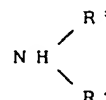
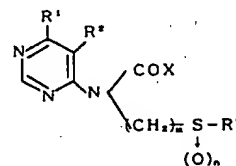
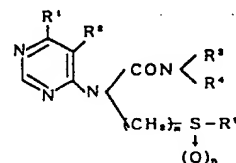
- (11) 3-127789 (A) (43) 30.5.1991 (19) JP
 (21) Appl. No. 64-262913 (22) 11.10.1989
 (71) UBE IND LTD (72) TOKIO OBATA(3)
 (51) Int. Cl⁵. C07D403/12, A01N47/36, C07D491/048, C07D495/04//C07D239/42

NEW MATERIAL: A compound expressed by formula I (R^1 and R^2 are 1-4C alkyl, halogen, etc.; R^3 and R^4 , together with N to which they are linked, form unsaturated 5-membered ring further having 1-2 N atoms in which 1-4C alkyl may be substituted on the aforementioned ring; m is 4-15; n is 0-2; R^5 is 1-4C alkyl, (substituted) phenoxy or (substituted) benzyl).

EXAMPLE: 5-Chloro-N-(imidazol-1-ylcarbonyl)-N-(8-methylthioocty)-6-ethyl-4-pyrimidinamine.

USE: An insecticide and germicide.

PREPARATION: A compound expressed by formula II (X is halogen) is reacted with a compound expressed by formula III, normally in a solvent, such as benzene or methylene chloride, preferably in the presence of a base, such as triethylamine or pyridine.

**(54) N-(1H-TETRAZOL-5-YL)-2-ANILINO-5-PYRIMIDINECARBOXAMIDES AND SYNTHETIC INTERMEDIATE THEREFOR**

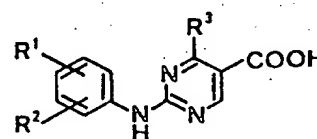
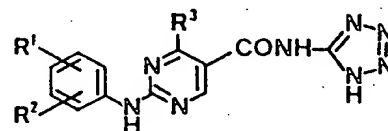
- (11) 3-127790 (A) (43) 30.5.1991 (19) JP
 (21) Appl. No. 64-266004 (22) 11.10.1989
 (71) MORISHITA PHARMACEUT CO LTD (72) KOJI KOSEGI(7)
 (51) Int. Cl⁵. C07D403/12, C07D239/47, C07D239/48, C07D405/14//A61K31/505

NEW MATERIAL: Compounds expressed by formula I (R^1 and R^2 are H, lower alkoxy, halogen, lower alkyl(thio), etc.; R^3 is lower alkoxy(alkoxy), di-lower alkylamino or (2,3,4,5-tetrahydrofuran-2-yl)methyloxy).

EXAMPLE: N-(1H-Tetrazol-5-yl)-2-anilino-4-propoxy-5-pyrimidinecarboxamide.

USE: An antiallergic agent and remedy for peptic ulcer.

PREPARATION: The corresponding 4-substituted-2-substituted anilino-5-pyrimidinecarboxylic acid derivative expressed by formula II is reacted with 5-amino-1H-tetrazole in the presence of a dehydrating agent (e.g. N,N'-carbonyldiimidazole).

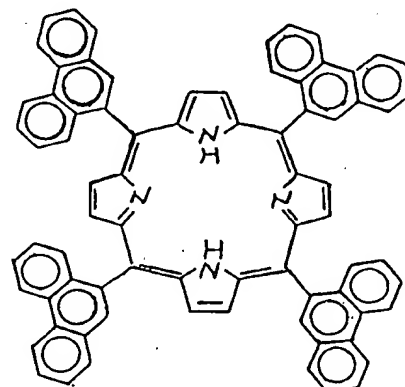
**(54) PORPHYRIN COMPOUND AND OPTICAL RECORDING MATERIAL USING SAME**

- (11) 3-127791 (A) (43) 30.5.1991 (19) JP
 (21) Appl. No. 64-264727 (22) 11.10.1989
 (71) IDEMITSU KOSAN CO LTD (72) JUN TSUCHIYA(2)
 (51) Int. Cl⁵. C07D487/22, C09B47/00, G03C1/72, G11B7/24

NEW MATERIAL: Tetra(9-phenanthrenyl)porphyrin of the formula.

USE: Optical recording dyestuffs utilizing photochemical hole burning effect.

PREPARATION: Phenanthrene-9-carboxaldehyde is reacted with pyrrole under heating.



THIS PAGE BLANK (USPTO)

E P •  P C T

国際調査報告

(法8条、法施行規則第40、41条)
〔PCT18条、PCT規則43、44〕

| | | |
|-------------------------------|---|-------------------------|
| 出願人又は代理人 の書類記号 A01011M | 今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(PCT/ISA/220)及び下記5を参照すること。 | |
| 国際出願番号 PCT/JP00/02726 | 国際出願日 (日.月.年) 26.04.00 | 優先日 (日.月.年) 28.04.99 |
| 出願人(氏名又は名称) 株式会社 医薬分子設計研究所 | | |

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条(PCT18条)の規定に従い出願人に送付する。
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 4 ページである。

☐ この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

1. 国際調査報告の基礎

a. 言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願がされたものに基づき国際調査を行った。

☐ この国際調査機関に提出された国際出願の翻訳文に基づき国際調査を行った。

b. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際調査を行った。

☐ この国際出願に含まれる書面による配列表

☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出された書面による配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

2. ☒ 請求の範囲の一部の調査ができない(第I欄参照)。

3. ☐ 発明の単一性が欠如している(第II欄参照)。

4. 発明の名称は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 次に示すように国際調査機関が作成した。

5. 要約は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 第III欄に示されているように、法施行規則第47条(PCT規則38.2(b))の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から1カ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。

6. 要約書とともに公表される図は、

第 _____ 図とする。 ☐ 出願人が示したとおりである。

☒ なし

☐ 出願人は図を示さなかった。

☐ 本図は発明の特徴を一層よく表している。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

第 I 欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第 1 ページの 2 の続き)

法第 8 条第 3 項 (PCT 17 条 (2) (a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
2. ☒ 請求の範囲 1-4 (一部) は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
請求の範囲における式 (I) の化合物において、HAr で示される部分については、その範囲が広範に過ぎるため、適切な調査をすることができない。
調査は実施例から把握される範囲について行った。
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

第 II 欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第 1 ページの 3 の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D521/00, A61K31/33 C07D239/42, A61K31/505
A61P 3/10

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D239/42, A61K31/505

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS, REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
|-----------------|---|------------------|
| X | K. OZEKI et. al "Studies on Antiallergy Agents. III" Chemical & Pharmaceutical Bulletin; vol. 37 (No. 7) p1780-1787 (1989) | 1, 2 |
| X | N. FINCH et. al. "Synthesis and Antihypertensive Activiyy of 5-amino-2-pyridinecarboxylic Acid Derivertives" Journal of Medicinal Chemistry; vol. 23 (No. 12) p1405-1410 (1980) | 1, 2 |

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

27. 07. 00

国際調査報告の発送日

08.08.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

横尾 俊一

4P

7822

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

THIS PAGE BLANK (USPTO)

| C (続き) . 関連すると認められる文献 | | |
|-----------------------|--|------------------|
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
| X | <p>EP, 2 5 4 2 5 9, A 2 (OTSUKA PHARMACEUTICAL FACTORY In c.) 27.1月.1988(27.01.88) p22, Compound 20a & 21a , p27 Compound 20, 21 参照。</p> <p>& US, 4868183, A & US, 5059598, A & JP, 1-025756 & JP, 2-138265, A & JP, 2-138251</p> | 1, 2 |
| X | <p>JP, 3-1 2 7 7 9 0, A (森下製薬株式会社) 30.5月.1991 (30.05.91) 請求の範囲2及び7頁の表5の化合物参照。 (ファミリーなし)</p> | 1 |
| A | <p>WO, 9 8 / 4 5 2 4 2, A 1 (KAGEYAMA H.) 15.11月.1998 (15.10.98) 全文献参照。 & JP, 10-338658, A</p> | 1-4 |

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/02726

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ C07D521/00, A61K31/33 C07D239/42, A61K31/505, A61P 3/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ C07D239/42, A61K31/505

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS, REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| X | K. OZEKI et. al "Studies on Antiallergy Agents.III" Chemical & Pharmaceutical Bulletin; vol.37 (No.7) pp.1780-1787 (1989) | 1,2 |
| X | N.FINCH et. al. "Synthesis and Antihypertensive Activiy of 5-amino-2-pyridinecarboxylic Acid Derivertives" Journal of Medicinal Chemistry; vol.23 (No.12) pp.1405-1410 (1980) | 1,2 |
| X | EP, <u>254259</u> , A2 (OTSUKA PHARMACEUTICAL FACTORY Inc.), 27 January, 1988 (27.01.88), See page 22, Compound 20a & 21a ; page 27 Compound 20,21 & US, 4868183, A & US,5059598 ,A & JP, 1-025756 & JP, 2-138265, A & JP, 2-138251 | 1,2 |
| X | JP, <u>3-127790</u> , A (Morishita Pharmaceut Co. Ltd.), 30 May, 1991 (30.05.91), Claim 2, See page 7, compounds in table 5 (Family: none) | 1 |



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier document but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
27 July, 2000 (27.07.00)Date of mailing of the international search report
08 August, 2000 (08.08.00)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/02726

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|--------------------------------|---|-----------------------|
| A | WO, 98/45242, A1 (KAGEYAMA H.), 15 October, 1998 (15.10.98), See full text, & JP, 10-338658, A | 1-4 |
| THIS PAGE BLANK (USPTO) | | |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/02726

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☒ Claims Nos.: 1-4 (in part)
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

Proper search cannot be conducted for the compounds represented by the general formula (I) in the claims, because of too wide definition of the moiety "HAr".

This search has been made for the range of compounds grasped from the Examples.

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP00/02726

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D521/00, A61K31/33 C07D239/42, A61K31/505
A61P 3/10

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D239/42, A61K31/505

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS, REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
|-----------------|---|------------------|
| X | K. OZEKI et.al "Studies on Antiallergy Agents. III" Chemical & Pharmaceutical Bulletin; vol. 37 (No. 7) p1780-1787 (1989) | 1, 2 |
| X | N. FINCH et.al. "Synthesis and Antihypertensive Activity of 5-amino-2-pyridinecarboxylic Acid Derivatives" Journal of Medicinal Chemistry; vol. 23 (No. 12) p1405-1410 (1980) | 1, 2 |

☒ C欄の続きにも文献が列举されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

27.07.00

国際調査報告の発送日

08.08.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

横尾 俊一

印

4P

7822

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

| C (続き) . 関連すると認められる文献 | | |
|-----------------------|--|------------------|
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
| X | EP, 2 5 4 2 5 9, A 2 (OTSUKA PHARMACEUTICAL FACTORY Inc.) 27.1月.1988(27.01.88) p22, Compound 20a & 21a , p27 Compound 20, 21 参照。 & US, 4868183, A & US, 5059598, A & JP, 1-025756 & JP, 2-138265, A & JP, 2-138251 | 1, 2 |
| X | JP, 3 - 1 2 7 7 9 0, A (森下製薬株式会社) 30.5月.1991 (30.05.91) 請求の範囲 2 及び 7 頁の表 5 の化合物参照。 (ファミリーなし) | 1 |
| A | WO, 9 8 / 4 5 2 4 2, A 1 (KAGEYAMA H.) 15.10月.1998 (15.10.98) 全文献参照。 & JP, 10-338658, A | 1 - 4 |

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 _____ は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。つまり、
2. ☒ 請求の範囲 1-4 (一部) は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
請求の範囲における式(I)の化合物において、HArで示される部分については、その範囲が広範に過ぎるため、適切な調査をすることができない。
調査は実施例から把握される範囲について行った。
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PATENT COOPERATION TREATY

WO 00/66595
PCT/JP00/02726

PCT

NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

IMAMURA, Masazumi
5th Floor, KRF Bldg.
5-5, Kyobashi 1-chome
Chuo-ku, Tokyo 104-0031
JAPON



| | | |
|--|--|--|
| Date of mailing (day/month/year) 09 November 2000 (09.11.00) | | |
| Applicant's or agent's file reference A01011M | | IMPORTANT NOTICE |
| International application No. PCT/JP00/02726 | International filing date (day/month/year) 26 April 2000 (26.04.00) | Priority date (day/month/year) 28 April 1999 (28.04.99) |
| Applicant INSTITUTE OF MEDICINAL MOLECULAR DESIGN, INC. et al | | |

1. Notice is hereby given that the International Bureau has communicated, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this Notice:
AG,AU,DZ,KR,US

In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present Notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

2. The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time:

AE,AL,AM,AP,AT,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,CA,CH,CN,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,EA,EE,EP,ES,FI,GB,GD,
GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,
NO,NZ,OA,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VN,YU,ZA,ZW

The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49.1(a-bis)).

3. Enclosed with this Notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on
09 November 2000 (09.11.00) under No. WO 00/66595

REMINDER REGARDING CHAPTER II (Article 31(2)(a) and Rule 54.2)

If the applicant wishes to postpone entry into the national phase until 30 months (or later in some Offices) from the priority date, a **demand for international preliminary examination** must be filed with the competent International Preliminary Examining Authority before the expiration of 19 months from the priority date.

It is the applicant's sole responsibility to monitor the 19-month time limit.

Note that only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination.

REMINDER REGARDING ENTRY INTO THE NATIONAL PHASE (Article 22 or 39(1))

If the applicant wishes to proceed with the international application in the **national phase**, he must, within 20 months or 30 months, or later in some Offices, perform the acts referred to therein before each designated or elected Office.

For further important information on the time limits and acts to be performed for entering the national phase, see the Annex to Form PCT/IB/301 (Notification of Receipt of Record Copy) and Volume II of the PCT Applicant's Guide.

| | |
|---|------------------------------------|
| The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland | Authorized officer J. Zahra |
| Facsimile No. (41-22) 740.14.35 | Telephone No. (41-22) 338.83.38 |

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INFORMATION CONCERNING ELECTED
OFFICES NOTIFIED OF THEIR ELECTION

(PCT Rule 61.3)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

IMAMURA, Masazumi
5th Floor, KRF Bldg.
5-5, Kyobashi 1-chome
Chuo-ku, Tokyo 104-0031
JAPON

| | | |
|--|--|--|
| Date of mailing (day/month/year) 09 November 2000 (09.11.00) | | |
| Applicant's or agent's file reference A01011M | | IMPORTANT INFORMATION |
| International application No. PCT/JP00/02726 | International filing date (day/month/year) 26 April 2000 (26.04.00) | Priority date (day/month/year) 28 April 1999 (28.04.99) |
| Applicant INSTITUTE OF MEDICINAL MOLECULAR DESIGN. INC. et al | | |

1. The applicant is hereby informed that the International Bureau has, according to Article 31(7), notified each of the following Offices of its election:

AP : GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW

EP : AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE

National : AG, AU, BG, CA, CN, CZ, DE, DZ, IL, JP, KR, MN, NO, NZ, PL, RO, RU, SE, SK, US

2. The following Offices have waived the requirement for the notification of their election; the notification will be sent to them by the International Bureau only upon their request:

EA : AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM

OA : BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG

National : AE, AL, AM, AT, AZ, BA, BB, BR, BY, CH, CR, CU, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IN, IS, KE, KG, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MW, MX, PT, SD,
SG, SI, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW

3. The applicant is reminded that he must enter the "national phase" **before the expiration of 30 months from the priority date** before each of the Offices listed above. This must be done by paying the national fee(s) and furnishing, if prescribed, a translation of the international application (Article 39(1)(a)), as well as, where applicable, by furnishing a translation of any annexes of the international preliminary examination report (Article 36(3)(b) and Rule 74.1).

Some offices have fixed time limits expiring later than the above-mentioned time limit. For detailed information about the applicable time limits and the acts to be performed upon entry into the national phase before a particular Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The entry into the European regional phase is postponed **until 31 months from the priority date** for all States designated for the purposes of obtaining a European patent.

| | |
|---|---|
| <p>The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland</p> <p>Facsimile No. (41-22) 740.14.35</p> | <p>Authorized officer: J. Zahra</p> <p>Telephone No. (41-22) 338.83.38</p> |
|---|---|

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PATENT COOPERATION TREATY

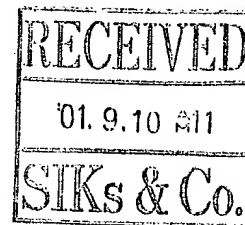
PCT
NOTIFICATION OF TRANSMITTAL
OF COPIES OF TRANSLATION
OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 72.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

IMAMURA, Masazumi
 5th Floor, KRF Bldg.
 5-5, Kyobashi 1-chome
 Chuo-ku, Tokyo 104-0031
 JAPON



| | |
|---|---|
| Date of mailing (day/month/year) 30 August 2001 (30.08.01) | IMPORTANT NOTIFICATION |
| Applicant's or agent's file reference A01011M | |
| International application No. PCT/JP00/02726 | International filing date (day/month/year) 26 April 2000 (26.04.00) |
| Applicant INSTITUTE OF MEDICINAL MOLECULAR DESIGN. INC. et al | |

1. Transmittal of the translation to the applicant.

The International Bureau transmits herewith a copy of the English translation made by the International Bureau of the international preliminary examination report established by the International Preliminary Examining Authority.

2. Transmittal of the copy of the translation to the elected Offices.

The International Bureau notifies the applicant that copies of that translation have been transmitted to the following elected Offices requiring such translation:

EP,AT,AU,CA,CH,CN,CZ,FI,NO,NZ,PL,RO,RU,SK,US

The following elected Offices, having waived the requirement for such a transmittal at this time, will receive copies of that translation from the International Bureau only upon their request:

AP,EA,AE,AG,AL,AM,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,CR,CU,DE,DK,DM,DZ,EE,ES,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU, ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,PT,SD,SE,SG, SI,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VN,YU,ZA,ZW,OA

3. Reminder regarding translation into (one of) the official language(s) of the elected Office(s).

The applicant is reminded that, where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report.

It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned (Rule 74.1). See Volume II of the PCT Applicant's Guide for further details.

| | |
|--|---|
| The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 740.14.35 | Authorized officer Eliott PERETTI Telephone No. (41-22) 338.83.38 |
|--|---|

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

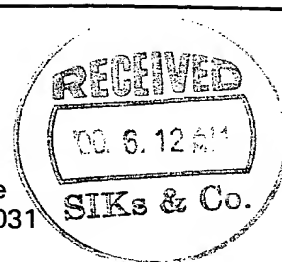
NOTIFICATION OF RECEIPT OF
RECORD COPY

(PCT Rule 24.2(a))

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

IMAMURA, Masazumi
5th Floor, KRF Bldg.
5-5, Kyobashi 1-chome
Chuo-ku, Tokyo 104-0031
JAPON



| | |
|---|--|
| Date of mailing (day/month/year) 31 May 2000 (31.05.00) | IMPORTANT NOTIFICATION |
| Applicant's or agent's file reference A01011M | International application No. PCT/JP00/02726 |

The applicant is hereby notified that the International Bureau has received the record copy of the international application as detailed below.

Name(s) of the applicant(s) and State(s) for which they are applicants:

INSTITUTE OF MEDICINAL MOLECULAR DESIGN, INC. (for all designated States except US)

KAGECHIKA, Hiroyuki (for US)

International filing date : 26 April 2000 (26.04.00)

Priority date(s) claimed : 28 April 1999 (28.04.99)

Date of receipt of the record copy
by the International Bureau : 19 May 2000 (19.05.00)

List of designated Offices :

AP : GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW

EA : AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM

EP : AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE

OA : BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG

National : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 740.14.35

Authorized officer:

Susumu Kubo

Telephone No. (41-22) 338.83.38

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Continuation of Form PCT/IB/301

NOTIFICATION OF RECEIPT OF RECORD COPY

| | |
|--|---|
| Date of mailing (day/month/year) 31 May 2000 (31.05.00) | IMPORTANT NOTIFICATION |
| Applicant's or agent's file reference A01011M | International application No. PCT/JP00/02726 |

ATTENTION

The applicant should carefully check the data appearing in this Notification. In case of any discrepancy between these data and the indications in the international application, the applicant should immediately inform the International Bureau.

In addition, the applicant's attention is drawn to the information contained in the Annex, relating to:

- ☒ time limits for entry into the national phase
- ☒ confirmation of precautionary designations
- ☒ requirements regarding priority documents

A copy of this Notification is being sent to the receiving Office and to the International Searching Authority.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

IMAMURA, Masazumi
5th Floor, KRF Bldg.
5-5, Kyobashi 1-chome
Chuo-ku, Tokyo 104-0031
JAPON

RECEIVED

00. 7. 10 25

SIKs & Co.

| | |
|--|--|
| Date of mailing (day/month/year) 29 June 2000 (29.06.00) | IMPORTANT NOTIFICATION |
| Applicant's or agent's file reference A01011M | |
| International application No. PCT/JP00/02726 | International filing date (day/month/year) 26 April 2000 (26.04.00) |
| International publication date (day/month/year) Not yet published | Priority date (day/month/year) 28 April 1999 (28.04.99) |
| Applicant INSTITUTE OF MEDICINAL MOLECULAR DESIGN. INC. et al | |

- The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
- This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.
- An asterisk(*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, **the attention of the applicant is directed** to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
- The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, **the attention of the applicant is directed** to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

| <u>Priority date</u> | <u>Priority application No.</u> | <u>Country or regional Office or PCT receiving Office</u> | <u>Date of receipt of priority document</u> |
|--------------------------|---------------------------------|---|---|
| 28 April 1999 (28.04.99) | 11/121592 | JP | 26 June 2000 (26.06.00) |

| | |
|--|--|
| The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 740.14.35 | Authorized officer Max Germeil Telephone No. (41-22) 338.83.38 |
|--|--|

THIS PAGE BLANK (USPTO)

特許協力条約

発信人 日本国特許庁 (国際予備審査機関)



出願人代理人

今村 正純

殿

あて名

〒 104-0031

東京都中央区京橋1丁目5番5号
KRFビル5階

PCT見解書

(法第13条)
[PCT規則66]

発送日
(日.月.年)

08.08.00

出願人又は代理人
の書類記号

A01011M

応答期間

上記発送日から 2 月以内

国際出願番号

PCT/JPO0/02726

国際出願日

(日.月.年) 26.04.00

優先日

(日.月.年) 28.04.99

国際特許分類 (IPC) Int. Cl. C07D521/00, A61K31/33 C07D239/42,
A61K31/505, A61P 3/10

出願人 (氏名又は名称)

株式会社 医薬分子設計研究所

1. これは、この国際予備審査機関が作成した 1 回目の見解書である。

2. この見解書は、次の内容を含む。

I ☒ 見解の基礎

II ☐ 優先権

III ☒ 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解の不作成

IV ☐ 発明の単一性の欠如

V ☒ 法第13条 (PCT規則66.2(a)(ii)) に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明

VI ☐ ある種の引用文献

VII ☐ 国際出願の不備

VIII ☒ 国際出願に対する意見

3. 出願人は、この見解書に応答することが求められる。

いつ?

上記応答期間を参照すること。この応答期間に間に合わないときは、出願人は、法第13条 (PCT規則66.2(d)) に規定するとおり、その期間の経過前に国際予備審査機関に期間延長を請求することができる。ただし、期間延長が認められるのは合理的な理由があり、かつスケジュールに余裕がある場合に限られることに注意されたい。

どのように?

法第13条 (PCT規則66.3) の規定に従い、答弁書及び必要な場合には、補正書を提出する。補正書の様式及び言語については、法施行規則第62条 (PCT規則66.8及び66.9) を参照すること。

なお

補正書を提出する追加の機会については、法施行規則第61条の2 (PCT規則66.4) を参照すること。補正書及び/又は答弁書の審査官による考慮については、PCT規則66.4の2を参照すること。審査官との非公式の連絡については、PCT規則66.6を参照すること。

応答がないときは、国際予備審査報告は、この見解書に基づき作成される。

4. 国際予備審査報告作成の最終期限は、PCT規則69.2の規定により 30.01.01 である。

名称及びあて先

日本国特許庁 (IPEA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

横尾 俊一

4 P

7822

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

THIS PAGE BLANK (USPTO)

I. 見解の基礎

1. この見解書は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に回答するために提出された差替え用紙は、この見解書において「出願時」とする。)

☒ 出願時の国際出願書類

- ☐ 明細書 第 _____ ページ、 出願時に提出されたもの
 明細書 第 _____ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 明細書 第 _____ ページ、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 請求の範囲 第 _____ 項、 出願時に提出されたもの
 請求の範囲 第 _____ 項、 PCT19条の規定に基づき補正されたもの
 請求の範囲 第 _____ 項、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 請求の範囲 第 _____ 項、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 図面 第 _____ ページ/図、 出願時に提出されたもの
 図面 第 _____ ページ/図、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 図面 第 _____ ページ/図、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 出願時に提出されたもの
 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である _____ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき見解書を作成した。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表
☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった
☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

- ☐ 明細書 第 _____ ページ
☐ 請求の範囲 第 _____ 項
☐ 図面 図面の第 _____ ページ/図

5. ☐ この見解書は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c))

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Ⅲ. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解の不作成

1. 次に関して、当該請求の範囲に記載されている発明の新規性、進歩性又は産業上の利用可能性につき、次の理由により審査しない。

☐ 国際出願全体

☐ 請求の範囲 _____

理由：

- ☐ この国際出願又は請求の範囲 _____ は、国際予備審査をすることを要しない次の事項を内容としている（具体的に記載すること）。

- ☒ 明細書、請求の範囲若しくは図面（次に示す部分）又は請求の範囲 1-4 （一部）の記載が、不明確であるため、見解を示すことができない（具体的に記載すること）。

請求の範囲における式(I)の化合物において、HArで示される部分については、その範囲が広範に過ぎるため、適切な調査をすることができない。
調査は実施例から把握される範囲について行った。

- ☐ 全部の請求の範囲又は請求の範囲 _____ が、明細書による十分な裏付けを欠くため、見解を示すことができない。

- ☐ 請求の範囲 _____ について、国際調査報告が作成されていない。

2. ヌクレオチド又はアミノ酸の配列表が実施細則の附属書C（塩基配列又はアミノ酸配列を含む明細書等の作成のためのガイドライン）に定める基準を満たしていないので、見解書を作成することができない。

☐ 書面による配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。

☐ フレキシブルディスクによる配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第13条(PCT規則66.2(a)(ii))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

| | | | |
|----------------|-------|------|---|
| 新規性 (N) | 請求の範囲 | 3, 4 | 有 |
| | 請求の範囲 | 1, 2 | 無 |
| 進歩性 (IS) | 請求の範囲 | 3, 4 | 有 |
| | 請求の範囲 | 1, 2 | 無 |
| 産業上の利用可能性 (IA) | 請求の範囲 | 1-4 | 有 |
| | 請求の範囲 | | 無 |

2. 文献及び説明

文献:

- 1) Chemical & Pharmaceutical Bulletin; vol. 37 (No. 7) p1780-1787 (1989)
- 2) Journal of Medicinal Chemistry; vol. 23 (No. 12) p1405-1410 (1980)
- 3) EP, 254259, A2 (OTSUKA PHARMACEUTICAL FACTORY Inc.) 27. 1月. 1988 (27. 01. 88)
- 4) JP, 3-127790, A (森下製薬株式会社) 30. 5月. 1991 (30. 05. 91)

上記各文献には、請求の範囲1の一般式(I)で示される化合物の製造及び、医薬として作用が記載されているので、請求の範囲1, 2は新規性、進歩性を有さない。

ただし、上記各文献記載の化合物を、レチノイド作用調節剤あるいは糖尿病の治療に用いることは記載されておらず、また自明のことではない。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

VII. 国際出願に対する意見

請求の範囲、明細書及び図面の明瞭性又は請求の範囲の明細書による十分な裏付けについての意見を次に示す。

請求の範囲の式(I)の化合物として、HArが非置換のピリミジルであり、Ph-N基が、2位に、COOR基が5位に結合した化合物について製造及び細胞の分化作用に対する作用が示されているにすぎず、HArがそれ以外である化合物については製造及び医薬としての作用について何ら裏付けがなされていない。

また、請求の範囲3の糖尿病に対する治療効果についても試験結果による裏付けがなされていない。

THIS PAGE BLANK (USPTO)



特許協力条約に基づく国際出願願書

原本（出願用） - 印刷日時 2000年04月26日（26.04.2000）水曜日 09時17分35秒

A01011M

| | | |
|-----------|---|---|
| 0 | 受理官庁記入欄 | |
| 0-1 | 国際出願番号. | |
| 0-2 | 国際出願日 | |
| 0-3 | (受付印) | |
| 0-4 | 様式-PCT/R0/101 この特許協力条約に基づく国際出願願書は、 右記によって作成された。 | PCT 26. 4. '00 受領印 |
| 0-5 | 申立て 出願人は、この国際出願が特許協力条約に従って処理されることを請求する。 | PCT-EASY Version 2.90 (updated 01.01.2000) |
| 0-6 | 出願人によって指定された受理官庁 | 日本国特許庁 (R0/JP) |
| 0-7 | 出願人又は代理人の書類記号 | A01011M |
| I | 発明の名称 | 複素環カルボン酸誘導体 |
| II | 出願人 | 出願人である (applicant only) |
| II-1 | この欄に記載した者は | 米国を除くすべての指定国 (all designated States except US) |
| II-2 | 右の指定国についての出願人である。 | 株式会社医薬分子設計研究所 INSTITUTE OF MEDICINAL MOLECULAR DESIGN. INC. 113-0033 日本国 東京都 文京区 本郷5丁目24番5号 角川本郷ビル4F 4th Floor, Kadokawa-hongo Bldg., 24-5, Hongo 5-chome Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033 Japan |
| II-4ja | 名称 | |
| II-4en | Name | |
| II-5ja | あて名: | |
| II-5en | Address: | |
| II-6 | 国籍 (国名) | 日本国 JP |
| II-7 | 住所 (国名) | 日本国 JP |
| III-1 | その他の出願人又は発明者 | 出願人及び発明者である (applicant and inventor) |
| III-1-1 | この欄に記載した者は | 米国のみ (US only) |
| III-1-2 | 右の指定国についての出願人である。 | |
| III-1-4ja | 氏名(姓名) | 影近 弘之 |
| III-1-4en | Name (LAST, First) | KAGECHIKA, Hiroyuki |
| III-1-5ja | あて名: | 178-0062 日本国 東京都 練馬区 大泉町2-39-6 2-39-6, Oizumi-machi Nerima-ku, Tokyo 178-0062 Japan |
| III-1-5en | Address: | |
| III-1-6 | 国籍 (国名) | 日本国 JP |
| III-1-7 | 住所 (国名) | 日本国 JP |

THIS PAGE BLANK (USPTO)

特許協力条約に基づく国際出願願書

原本（出願用） - 印刷日時 2000年04月26日（26.04.2000）水曜日 09時17分35秒

A01011M



| | | |
|----------|---|---|
| IV-1 | 代理人又は共通の代表者、通知のあて名 下記の者は国際機関において右記のごとく出願人のために行動する。 | 代理人 (agent) |
| IV-1-1ja | 氏名(姓名) | 今村 正純 |
| IV-1-1en | Name (LAST, First) | IMAMURA, Masazumi |
| IV-1-2ja | あて名: | 104-0031 日本国 東京都 中央区 京橋1丁目5番5号 KRFビル5階 |
| IV-1-2en | Address: | 5th Floor, KRF Bldg., 5-5, Kyobashi 1-chome Chuo-ku, Tokyo 104-0031 Japan |
| IV-1-3 | 電話番号 | 03-3271-1331 |
| IV-1-4 | ファクシミリ番号 | 03-3271-1410 |
| IV-2 | その他の代理人 | 筆頭代理人と同じあて名を有する代理人 (additional agent(s) with same address as first named agent) |
| IV-2-1ja | 氏名 | 塩澤 寿夫; 釜田 淳爾 |
| IV-2-1en | Name(s) | SHIOZAWA, Hisao; KAMATA, Junji |
| V | 国の指定 | |
| V-1 | 広域特許 (他の種類の保護又は取扱いを求める場合には括弧内に記載する。) | AP: GH GM KE LS MW SD SL SZ TZ UG ZW 及びハラレプロトコルと特許協力条約の締約国である他の国 EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM 及びユーラシア特許条約と特許協力条約の締約国である他の国 EP: AT BE CH&LI CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE 及びヨーロッパ特許条約と特許協力条約の締約国である他の国 OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GW ML MR NE SN TD TG 及びアフリカ知的所有権機構と特許協力条約の締約国である他の国 |
| V-2 | 国内特許 (他の種類の保護又は取扱いを求める場合には括弧内に記載する。) | AE AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY CA CH&LI CN CR CU CZ DE DK DM EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX NO NZ PL PT RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TR TT TZ UA UG US UZ VN YU ZA ZW |
| V-3 | 国内特許(この版の EASY の配布後に特許協力条約の締約国になった国) | DZ AG |

THIS PAGE BLANK (USPTO)

特許協力条約に基づく国際出願願書

A01011M

原本（出願用） - 印刷日時 2000年04月26日（26.04.2000）水曜日 09時17分35秒

| | | | |
|---------|---|---|-------------|
| V-5 | 指定の確認の宣言 出願人は、上記の指定に加えて、規則4.9(b)の規定に基づき、特許協力条約のもとで認められる他の全ての国の指定を行う。ただし、V-6欄に示した国の指定を除く。出願人は、これらの追加される指定が確認を条件としていること、並びに優先日から15月が経過する前にその確認がなされない指定は、この期間の経過時に、出願人によって取り下げられたものとみなされることを宣言する。 | | |
| V-6 | 指定の確認から除かれる国 | なし (NONE) | |
| VI-1 | 先の国内出願に基づく優先権主張 | | |
| VI-1-1 | 先の出願日 | 1999年04月28日 (28.04.1999) | |
| VI-1-2 | 先の出願番号 | 特願平11-121592 | |
| VI-1-3 | 国名 | 日本国 JP | |
| VI-2 | 優先権証明書送付の請求 上記の先の出願のうち、右記の番号のものについては、出願書類の認証謄本を作成し国際事務局へ送付することを、受理官庁に対して請求している。 | VI-1 | |
| VII-1 | 特定された国際調査機関(ISA) | 日本国特許庁 (ISA/JP) | |
| VIII | 照合欄 | 用紙の枚数 | 添付された電子データ |
| VIII-1 | 願書 | 4 | - |
| VIII-2 | 明細書 | 27 | - |
| VIII-3 | 請求の範囲 | 1 | - |
| VIII-4 | 要約 | 1 | a01011m.txt |
| VIII-5 | 図面 | 0 | - |
| VIII-7 | 合計 | 33 | |
| VIII-8 | 添付書類 | 添付 | 添付された電子データ |
| VIII-8 | 手数料計算用紙 | ✓ | - |
| VIII-9 | 別個の記名押印された委任状 | ✓ | - |
| VIII-16 | PCT-EASYディスク | - | フレキシブルディスク |
| VIII-17 | その他 | 納付する手数料に相当する特許印紙を貼付した書面 | - |
| VIII-17 | その他 | 国際事務局の口座への振込みを証明する書面 | - |
| VIII-18 | 要約書とともに提示する図の番号 | | |
| VIII-19 | 国際出願の使用言語名: | 日本語 (Japanese) | |
| IX-1 | 提出者の記名押印 | | |
| IX-1-1 | 氏名(姓名) | 今村 正純  | |
| IX-2 | 提出者の記名押印 | | |
| IX-2-1 | 氏名(姓名) | 塩澤 寿夫  | |

THIS PAGE BLANK (USPTO)

特許協力条約に基づく国際出願願書

A01011M

原本（出願用） - 印刷日時 2000年04月26日（26.04.2000）水曜日 09時17分35秒

| | | |
|--------|----------|-------|
| IX-3 | 提出者の記名押印 | |
| IX-3-1 | 氏名(姓名) | 釜田 淳爾 |



受理官庁記入欄

| | | |
|--------|--|--------|
| 10-1 | 国際出願として提出された書類の実際の受理の日 | |
| 10-2 | 図面： | |
| 10-2-1 | 受理された | |
| 10-2-2 | 不足図面がある | |
| 10-3 | 国際出願として提出された書類を補完する書類又は図面であつてその後期間内に提出されたものの実際の受理の日（訂正日） | |
| 10-4 | 特許協力条約第11条(2)に基づく必要な補完の期間内の受理の日 | |
| 10-5 | 出願人により特定された国際調査機関 | ISA/JP |
| 10-6 | 調査手数料未払いにつき、国際調査機関に調査用写しを送付していない | |

国際事務局記入欄

| | | |
|------|-----------|--|
| 11-1 | 記録原本の受理の日 | |
|------|-----------|--|

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PCT手数料計算用紙(願書付属書)

A01011M

原本(出願用) - 印刷日時 2000年04月26日 (26.04.2000) 水曜日 09時17分35秒

[この用紙は、国際出願の一部を構成せず、国際出願の用紙の枚数に算入しない]

| | | | | |
|-------|---|---|----------|--|
| 0 | 受理官庁記入欄 | | | |
| 0-1 | 国際出願番号. | | | |
| 0-2 | 受理官庁の日付印 | | | |
| 0-4 | 様式-PCT/R0/101 (付属書) | | | |
| 0-4-1 | このPCT手数料計算用紙は、 右記によって作成された。 | PCT-EASY Version 2.90 (updated 01.01.2000) | | |
| 0-9 | 出願人又は代理人の書類記号 | A01011M | | |
| 2 | 出願人 | 株式会社医薬分子設計研究所 | | |
| 12 | 所定の手数料の計算 | 金額/係数 | 小計 (JPY) | |
| 12-1 | 送付手数料 T | ⇒ | 18,000 | |
| 12-2 | 調査手数料 S | ⇒ | 77,000 | |
| 12-3 | 国際手数料 | | | |
| | 基本手数料 | | | |
| | (最初の30枚まで) b1 | 46,000 | | |
| 12-4 | 30枚を越える用紙の枚数 | 3 | | |
| 12-5 | 用紙1枚の手数料 (X) | 1,100 | | |
| 12-6 | 合計の手数料 b2 | 3,300 | | |
| 12-7 | b1 + b2 = B | 49,300 | | |
| 12-8 | 指定手数料 | | | |
| | 国際出願に含まれる指定国 数 | 84 | | |
| 12-9 | Number of designation fees payable (maximum 8) | 8 | | |
| 12-10 | 1指定当たりの手数料 (X) | 9,900 | | |
| 12-11 | 合計の指定手数料 D | 79,200 | | |
| 12-12 | PCT-EASYによる料金の 減額 R | -14,200 | | |
| 12-13 | 国際手数料の合計 (B+D-R) I | ⇒ | 114,300 | |
| 12-14 | 優先権証明書請求手数料 | | | |
| | 優先権証明書を請求した数 | 1 | | |
| 12-15 | 1 優先権証明書当たり の手数料 (X) | 1,500 | | |
| 12-16 | 優先権証明書請求手数料 の合計 P | ⇒ | 1,500 | |
| 12-17 | 納付すべき手数料の合計 (T+S+I+P) | ⇒ | 210,800 | |
| 12-19 | 支払方法 | 送付手数料: 特許印紙 調査手数料: 特許印紙 国際手数料: 銀行口座への振込み 優先権証明書請求手数料: 特許印紙 | | |

EASYによるチェック結果と出願人による言及

| | | |
|--------|--------------------|------------------|
| 13-1-1 | 出願人による言及 氏名(名称) | 9 6 2 1 弁理士 今村正純 |
|--------|--------------------|------------------|

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PCT手数料計算用紙(願書付属書)

A01011M

原本(出願用) - 印刷日時 2000年04月26日 (26.04.2000) 水曜日 09時17分35秒

| | | |
|---------|--------------------------------|--|
| 13-1-2 | 出願人による言及 氏名(名称) | 9 2 6 3 弁理士 塩澤寿夫 |
| 13-1-3 | 出願人による言及 氏名(名称) | 9 5 8 4 弁理士 釜田淳爾 |
| 13-2-2 | EASYによるチェック結果 指定国 | Green? より多くの指定が可能です。(以下の国が指定からは ずされています: KP) 確認してください。 |
| | | Yellow! "追加する指定国"の欄を用いた指定がなされています が、この欄を用いることなく、更新された最新のメイ ンテナンステーブルを入手し使用することを推奨しま す。 |
| 13-2-3 | EASYによるチェック結果 氏名(名称) | Green? 出願人 1: 電話番号が記入されていません。 |
| | | Green? 出願人 1: ファクシミリ番号が記入されていません。 |
| 13-2-6 | EASYによるチェック結果 内訳 | Green? 国際出願に図面が含まれていませんが、よろしいで すか? |
| 13-2-9 | EASYによるチェック結果 注釈 | Yellow! 願書に表示しなければならない通常の項目はすべて他 のPCT-EASYの機能で入力することができます。言及を 用いた表示の有効性について確認してください。 |
| 13-2-10 | EASYによるチェック結果 受理官庁/国際事務局記入欄 | Green? この願書を作成したPCT-EASYは英語版ないし西欧言語 版以外のWindows上で動作しています。ASCII文字以外 の文字について、願書と電子データを注意して比較し てください。 |

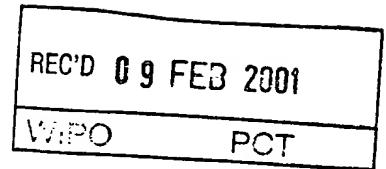
THIS PAGE BLANK (USPTO)

特 許 協 力 条 約

PCT

国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)
[PCT36条及びPCT規則70]



| | | |
|---|---|-------------------------------------|
| 出願人又は代理人 の書類記号 A 0 1 0 1 1 M | 今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知（様式PCT/ IPEA/416）を参照すること。 | |
| 国際出願番号 PCT/J P 0 0 / 0 2 7 2 6 | 国際出願日 (日.月.年) 2 6 . 0 4 . 0 0 | 優先日 (日.月.年) 2 8 . 0 4 . 9 9 |
| 国際特許分類 (IPC) I n t . C l ⁷ C 0 7 D 5 2 1 / 0 0 , A 6 1 K 3 1 / 3 3 C 0 7 D 2 3 9 / 4 2 , A 6 1 K 3 1 / 5 0 5 , A 6 1 P 3 / 1 0 | | |
| 出願人 (氏名又は名称) 株式会社 医薬分子設計研究所 | | |

1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条 (PCT36条) の規定に従い送付する。
2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 5 ページからなる。
- ☐ この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面も添付されている。
(PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照)
この附属書類は、全部で _____ ページである。

3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。
- I ☒ 国際予備審査報告の基礎
 - II ☐ 優先権
 - III ☒ 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成
 - IV ☐ 発明の単一性の欠如
 - V ☒ PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明
 - VI ☐ ある種の引用文献
 - VII ☐ 国際出願の不備
 - VIII ☒ 国際出願に対する意見

| | | |
|---|-----------------------------------|------------------|
| 国際予備審査の請求書を受理した日 2 6 . 0 4 . 0 0 | 国際予備審査報告を作成した日 2 9 . 0 1 . 0 1 | |
| 名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/J P) 郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号 | 特許庁審査官 (権限のある職員) 横尾 俊一 | 4 P 7 8 2 2 |
| 電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 9 0 | | |

THIS PAGE BLANK (USPTO)

I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に
 応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。
 PCT規則70.16, 70.17)

☒ 出願時の国際出願書類

- ☐ 明細書 第 _____ ページ、 出願時に提出されたもの
 明細書 第 _____ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 明細書 第 _____ ページ、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 請求の範囲 第 _____ 項、 出願時に提出されたもの
 請求の範囲 第 _____ 項、 PCT19条の規定に基づき補正されたもの
 請求の範囲 第 _____ 項、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 請求の範囲 第 _____ 項、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 図面 第 _____ ページ/図、 出願時に提出されたもの
 図面 第 _____ ページ/図、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 図面 第 _____ ページ/図、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 出願時に提出されたもの
 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である _____ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表
☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった
☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記録した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

- ☐ 明細書 第 _____ ページ
☐ 請求の範囲 第 _____ 項
☐ 図面 図面の第 _____ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならず、本報告に添付する。)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Ⅲ. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成

1. 次にに関して、当該請求の範囲に記載されている発明の新規性、進歩性又は産業上の利用可能性につき、次の理由により審査しない。

☐ 国際出願全体

☒ 請求の範囲 1-4 (一部)

理由:

- ☐ この国際出願又は請求の範囲 _____ は、国際予備審査をすることを要しない次の事項を内容としている（具体的に記載すること）。

- ☒ 明細書、請求の範囲若しくは図面（次に示す部分）又は請求の範囲 1-4 (一部) _____ の記載が、不明確であるため、見解を示すことができない（具体的に記載すること）。

請求の範囲における式(I)の化合物において、HArで示される部分については、その範囲が広範に過ぎるため、適切な調査をすることができない。
調査は実施例から把握される範囲について行った。

- ☐ 全部の請求の範囲又は請求の範囲 _____ が、明細書による十分な裏付けを欠くため、見解を示すことができない。

- ☐ 請求の範囲 _____ について、国際調査報告が作成されていない。

2. ヌクレオチド又はアミノ酸の配列表が実施細則の附属書C（塩基配列又はアミノ酸配列を含む明細書等の作成のためのガイドライン）に定める基準を満たしていないので、有効な国際予備審査をすることができない。

☐ 書面による配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。

☐ フレキシブルディスクによる配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性(N)

請求の範囲

3, 4

有

請求の範囲

1, 2

無

進歩性(I S)

請求の範囲

3, 4

有

請求の範囲

1, 2

無

産業上の利用可能性(I A)

請求の範囲

1-4

有

請求の範囲

無

2. 文献及び説明(PCT規則70.7)

文献:

- 1) Chemical & Pharmaceutical Bulletin; vol. 37 (No. 7) p1780-1787 (1989)
- 2) Journal of Medicinal Chemistry; vol. 23 (No. 12) p1405-1410 (1980)
- 3) EP, 254259, A2 (OTSUKA PHARMACEUTICAL FACTORY Inc.) 27. 1月. 1988 (27. 01. 88)
- 4) JP, 3-127790, A (森下製薬株式会社) 30. 5月. 1991 (30. 05. 91)

上記各文献には、請求の範囲1の一般式(I)で示される化合物の製造及び、医薬として作用が記載されているので、請求の範囲1, 2は新規性、進歩性を有さない。

ただし、上記各文献記載の化合物を、レチノイド作用調節剤あるいは糖尿病の治療に用いることは記載されておらず、また自明のことではない。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

VII. 国際出願に対する意見

請求の範囲、明細書及び図面の明瞭性又は請求の範囲の明細書による十分な裏付についての意見を次に示す。

請求の範囲の式(I)の化合物として、HArが非置換のピリミジルであり、Ph-N基が、2位に、COOR基が5位に結合した化合物について製造及び細胞の分化作用に対する作用が示されているにすぎず、HArがそれ以外である化合物については製造及び医薬としての作用について何ら裏付けがなされていない。

また、請求の範囲3の糖尿病に対する治療効果についても試験結果による裏付けがなされていない。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

| | | |
|--|---|--|
| Applicant's or agent's file reference A01011M | FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416) | |
| International application No. PCT/JP00/02726 | International filing date (day/month/year) 26 April 2000 (26.04.00) | Priority date (day/month/year) 28 April 1999 (28.04.99) |
| International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D 521/00, A61K 31/33, C07D 239/42, A61K 31/505, A61P 3/10 | | |
| Applicant INSTITUTE OF MEDICINAL MOLECULAR DESIGN. INC. | | |

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☒ Certain observations on the international application

| | |
|--|---|
| Date of submission of the demand 26 April 2000 (26.04.00) | Date of completion of this report 29 January 2001 (29.01.2001) |
| Name and mailing address of the IPEA/JP | Authorized officer |
| Facsimile No. | Telephone No. |

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/02726

I. Basis of the report

1. With regard to the **elements** of the international application:*

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the claims:
pages _____, as originally filed
pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the drawings:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/02726

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application.

☒ claims Nos. 1-4

because:

☐ the said international application, or the said claims Nos. _____
relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

☒ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. 1-4
are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

Because the moiety HAr has too broad a definition in the chemical compound of Formula (I) in the claims, a proper search could not be conducted.

The search was carried out within such range as could be understood from the examples.

☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported
by the description that no meaningful opinion could be formed.

☐ no international search report has been established for said claims Nos. _____

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/02726

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

| | | | |
|-------------------------------|--------|-----|-----|
| Novelty (N) | Claims | 3,4 | YES |
| | Claims | 1,2 | NO |
| Inventive step (IS) | Claims | 3,4 | YES |
| | Claims | 1,2 | NO |
| Industrial applicability (IA) | Claims | 1-4 | YES |
| | Claims | | NO |

2. Citations and explanations

Documents:

- 1) Chemical & Pharmaceutical Bulletin, Vol. 37 (No. 7), pp. 1780-1787 (1989)
- 2) Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 23 (No. 12), pp. 1405-1410 (1980)
- 3) EP, 254259, A2 (Otsuka Pharmaceutical Factory Inc.) 27 January 1988 (27.01.88)
- 4) JP, 3-127790, A (Morishita Pharmaceutical Co. Ltd.), 30 May 1991 (30.05.91)

The above documents described the manufacture of the compound represented by General Formula (I) of claim 1, as well as its effects as a medicine; therefore, the subject matter of claims 1 and 2 does not appear to possess novelty or involve an inventive step.

However, the above documents do not describe the use of this compound as a retinoid regulator or a treatment for diabetes, nor is this obvious.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/02726

VIII. Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

As the compound of Formula (I) of the claims, there is a compound wherein HAr is a non-substituted pyrimidyl, a Ph-N group is bonded at the second position and a COOR group is bonded at the fifth position; regarding the manufacturing thereof, as well as the effect on the differentiation of cells, there is no support whatsoever.

In addition, there is no experimental support for the therapeutic effects on diabetes, as set forth in claim 3.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

| | | |
|--|---|--|
| Applicant's or agent's file reference A01011M | FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416) | |
| International application No. PCT/JP00/02726 | International filing date (day/month/year) 26 April 2000 (26.04.00) | Priority date (day/month/year) 28 April 1999 (28.04.99) |
| International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D 521/00, A61K 31/33, C07D 239/42, A61K 31/505, A61P 3/10 | | |
| Applicant INSTITUTE OF MEDICINAL MOLECULAR DESIGN, INC. | | |

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☒ Certain observations on the international application

| | |
|--|---|
| Date of submission of the demand 26 April 2000 (26.04.00) | Date of completion of this report 29 January 2001 (29.01.2001) |
| Name and mailing address of the IPEA/JP | Authorized officer |
| Facsimile No. | Telephone No. |

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/02726

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the claims:
pages _____, as originally filed
pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the drawings:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/02726

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application.
- ☒ claims Nos. 1-4

because:

- ☐ the said international application, or the said claims Nos. _____
relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

- ☒ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. 1-4
are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

Because the moiety HAR has too broad a definition in the chemical compound of Formula (I) in the claims, a proper search could not be conducted.

The search was carried out within such range as could be understood from the examples.

- ☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported
by the description that no meaningful opinion could be formed.
- ☐ no international search report has been established for said claims Nos. _____

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.
- ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/02726

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**1. Statement**

| | | | |
|-------------------------------|--------|-----|-----|
| Novelty (N) | Claims | 3,4 | YES |
| | Claims | 1,2 | NO |
| Inventive step (IS) | Claims | 3,4 | YES |
| | Claims | 1,2 | NO |
| Industrial applicability (IA) | Claims | 1-4 | YES |
| | Claims | | NO |

2. Citations and explanations**Documents:**

- 1) Chemical & Pharmaceutical Bulletin, Vol. 37 (No. 7), pp. 1780-1787 (1989)
- 2) Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 23 (No. 12), pp. 1405-1410 (1980)
- 3) EP, 254259, A2 (Otsuka Pharmaceutical Factory Inc.) 27 January 1988 (27.01.88)
- 4) JP, 3-127790, A (Morishita Pharmaceutical Co. Ltd.), 30 May 1991 (30.05.91)

The above documents described the manufacture of the compound represented by General Formula (I) of claim 1, as well as its effects as a medicine; therefore, the subject matter of claims 1 and 2 does not appear to possess novelty or involve an inventive step.

However, the above documents do not describe the use of this compound as a retinoid regulator or a treatment for diabetes, nor is this obvious.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/02726

VIII. Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

As the compound of Formula (I) of the claims, there is a compound wherein HAr is a non-substituted pyrimidyl, a Ph-N group is bonded at the second position and a COOR group is bonded at the fifth position; regarding the manufacturing thereof, as well as the effect on the differentiation of cells, there is no support whatsoever.

In addition, there is no experimental support for the therapeutic effects on diabetes, as set forth in claim 3.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/02726

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D521/00, A61K31/33 C07D239/42, A61K31/505, A61P 3/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D239/42, A61K31/505

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS, REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| X | K. OZEKI et. al "Studies on Antiallergy Agents.III" Chemical & Pharmaceutical Bulletin; vol.37 (No.7) pp.1780-1787 (1989) | 1, 2 |
| X | N.FINCH et. al. "Synthesis and Antihypertensive Activiy of 5-amino-2-pyridinecarboxylic Acid Derivertives" Journal of Medicinal Chemistry; vol.23 (No.12) pp.1405-1410 (1980) | 1, 2 |
| X | EP, 254259, A2 (OTSUKA PHARMACEUTICAL FACTORY Inc.), 27 January, 1988 (27.01.88), See page 22, Compound 20a & 21a ; page 27 Compound 20,21 & US, 4868183, A & US,5059598 ,A & JP, 1-025756 & JP, 2-138265, A & JP, 2-138251 | 1, 2 |
| X | JP, 3-127790, A (Morishita Pharmaceut Co. Ltd.), 30 May, 1991 (30.05.91), Claim 2, See page 7, compounds in table 5 (Family: none) | 1 |



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not
considered to be of particular relevance"E" earlier document but published on or after the international filing
date"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is
cited to establish the publication date of another citation or other
special reason (as specified)"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other
means"P" document published prior to the international filing date but later
than the priority date claimed

"T"

later document published after the international filing date or
priority date and not in conflict with the application but cited to
understand the principle or theory underlying the invention

"X"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be
considered novel or cannot be considered to involve an inventive
step when the document is taken alone

"Y"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be
considered to involve an inventive step when the document is
combined with one or more other such documents, such

"&"

combination being obvious to a person skilled in the art
document member of the same patent familyDate of the actual completion of the international search
27 July, 2000 (27.07.00)Date of mailing of the international search report
08 August, 2000 (08.08.00)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/02726

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| A | WO, 98/45242, A1 (KAGEYAMA H.), 15 October, 1998 (15.10.98), See full text, & JP, 10-338658, A | 1-4 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/02726

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☒ Claims Nos.: 1-4 (in part)
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

Proper search cannot be conducted for the compounds represented by the general formula (I) in the claims, because of too wide definition of the moiety "HAr".

This search has been made for the range of compounds grasped from the Examples.

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D521/00, A61K31/33 C07D239/42, A61K31/505
A61P 3/10

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D239/42, A61K31/505

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS, REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
|-----------------|--|------------------|
| X | K. OZEKI et.al "Studies on Antiallergy Agents. III" Chemical & Pharmaceutical Bulletin; vol. 37 (No. 7) p1780-1787 (1989) | 1, 2 |
| X | N. FINCH et.al. "Synthesis and Antihypertensive Activiyy of 5-amino-2-pyridinecarboxylic Acid Derivertives" Journal of Medicinal Chemistry; vol. 23 (No. 12) p1405-1410 (1980) | 1, 2 |

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

27. 07. 00

国際調査報告の発送日

08.08.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

横尾 俊一

印

4P

7822

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

| C (続き) . 関連すると認められる文献 | | |
|-----------------------|--|------------------|
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
| X | EP, 2 5 4 2 5 9, A 2 (OTSUKA PHARMACEUTICAL FACTORY Inc.) 27.1月.1988(27.01.88) p22, Compound 20a & 21a , p27 Compound 20, 21 参照。 & US, 4868183, A & US, 5059598, A & JP, 1-025756 & JP, 2-138265, A & JP, 2-138251 | 1, 2 |
| X | JP, 3-1 2 7 7 9 0, A (森下製薬株式会社) 30.5月.1991 (30.05.91) 請求の範囲 2 及び 7 頁の表 5 の化合物参照。 (ファミリーなし) | 1 |
| A | WO, 9 8 / 4 5 2 4 2, A 1 (KAGEYAMA H.) 15.10月.1998 (15.10.98) 全文献参照。 & JP, 10-338658, A | 1-4 |

第 I 欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第 1 ページの 2 の続き)

法第 8 条第 3 項 (PCT 17 条 (2) (a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
2. ☒ 請求の範囲 1-4 (一部) は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
請求の範囲における式 (I) の化合物において、HAr で示される部分については、その範囲が広範に過ぎるため、適切な調査をすることができない。
調査は実施例から把握される範囲について行った。
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

第 II 欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第 1 ページの 3 の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

THIS PAGE BLANK (USPTO)